

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

BOSENTAN, TEOFİLİN VE VARDENAFİL’İN PRIAPİZM
TEDAVİSİNDE KULLANIMI

UZMANLIK TEZİ
Dr. İhsan ÜNÜŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İrfan ORHAN

ELAĞIĞ
2011

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Üroloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

..... **Danışman**

Uzmanlık Sınavı Juri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında yardım ve desteklerinden dolayı değerli hocam Prof. Dr. İrfan ORHAN'a teşekkür ederim. Tıpta uzmanlık eğitimim süresince her türlü destek ve yardımlarından dolayı değerli hocalarım Doç.Dr. Rahmi ONUR'a, Doç.Dr. Enver ÖZDEMİR'e ve Yrd. Doç.Dr. Fatih FIRDOLAŞ'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında katkıları olan Uzm. Dr. Tunç OZAN'a ve Uzm. Dr. Namık BADUR'a teşekkür ederim.

Her zaman yardımını esirgemeyen, uyum içerisinde çalıştığım ve tezimin hazırlanmasında azımsanmayacak derecede katkısı olan Dr. Ahmet KARAKEÇİ'ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte uyum içerisinde çalıştığım araştırma görevlilerine, özellikle Dr. Sadık KIZILYEL'e, teşekkür ederim.

Her konuda yardım ve desteğini benden esirgemeyen Serkan HELVACI ve Dr. Şehmus KILDAĞ'a teşekkür ederim.

Son olarak geçmişten bugüne kadar her türlü zorlukta ve sıkıntıda her zaman yanımda olan, hiçbir zaman yardım ve desteklerini benden esirgemeyen aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Priapizm, cinsel uyarı olmaksızın uzamış istenmeyen ereksiyon halidir. Priapizmin penil arter kan akımına bağlı olarak iskemik, non iskemik ve tekrarlayan olmak üzere üç tipi vardır. İskemik priapizm hızlı ve doğru yaklaşım gerektiren gerçek ürolojik bir acildir. Hastaları erektil disfonksiyondan korumak için ürolog böyle bir acil durumda nasıl davranacağını bilmelidir. Bu çalışmada iskemik priapizmin erken tedavisi için uygulanacak tedavi yöntemlerini araştırmayı hedefledik ve endotelin reseptör blokleri olan Bosentan, adenozin reseptör blokleri ve nonselektif fosfodiesteraz enzim inhibitörü olan Teofilin ve Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörü olan Vardenafil'i priapizm tedavisinde sıçan modellerinde değerlendirdik.

Çalışmaya dahil edilen 24 adet erişkin Sprague-Dawley sıçan 4 eşit gruba ayrıldı. Bütün sıçanlarda vakum yöntemi ile ereksiyon oluşturuldu ve bütün guruplarda 4 saat boyunca ereksiyon devamlılığı sağlanarak priapizm geliştirildi. Daha sonra kavernöz doku örnekleri alınıp doku banyosuna tabi tutuldu. 0,5-0,2 cm' lik kavernöz dokuya ait kesitler alınarak %95 O₂ , %5 CO₂ ile sürekli gazlandırılan 37°C 'de krebs solüsyonu bulunan ısı ceketli, çift çeperli izole organ banyosunda 1000mg' lık istirahat gerimi altında asıldı. Kontrol gurubu dışındaki üç gurubun 1 saatlik kontrol kayıtları alındıktan sonra sırasıyla Bosentan, Teofilin ve Vardenafil arttırılan dozlarda uygulandı. Sonuç olarak dokularda ilaçlara ve arttırılan dozlarına bağlı olarak kontraksiyonlardaki değişiklikler gözlemlendi.

Bu çalışmamızda Bosentan, oluşturulan deneysel priapizm kontraksiyon frekansın ve amplitüdü istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde arttırırken, Teofilin kontraksiyon frekans ve amplitüdünü anlamlı bir şekilde azalttı. Vardenafilin ise kontraksiyon frekans ve amplitüdünde anlamlı bir değişiklik yapmadığı sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Bosentan, İskemik priapizm, Teofilin, Vardenafil

ABSTRACT

THE USE OF BOSENTAN, THEOPHYLLINE AND VARDENAFIL IN THE TREATMENT OF PRIAPISM

Priapism is described as the extended unpreferred erection status without any sexual stimulus. There are three types of priapism which are classified as ischemic, non ischemic and recurrent priapism depending on the blood flow of the penile artery. Ischemic priapism is a real urological emergency which needs urgent and appropriate approach. In order to prevent any erectile dysfunction, the urologist should know how to manage such an urgent case. In this study, we aimed to evaluate the early therapeutic alternatives such as Bosentan an endothelin receptor blocker, theophylline an adenosin receptor blocker and a non-selective phosphodiesterase enzyme inhibitor and vardenafil, a phosphodiesterase 5 inhibitor for the therapy of ischemic priapism in the rat models.

Twentyfour Sprague-Dawley rats were included into the study and they are divided into 4 equal groups. Erection was provided by vacuum constriction method and it was maintained for 4 hours for achieving the priapism in all groups. Consequently, cavernous tissue samples were collected and placed in the tissue bath. Tissue samples were prepared as 0.5-0.2 cm. strips and put into heat jacketed double walled organ bath containing 37°C krebs solution which is constantly bubbled with 95% O₂ and %5 CO₂ and are mounted at a resting tension of 1000 mg. After taking the 1 hour record of the three groups except the control group Bosentan, Theophylline and Vardenafil were admitted in increasing doses.

Consequently the alterations of the contractions in the strips due to the drugs and their increasing doses are observed. In this study we detected that Bosentan increased the frequency and amplitude of the contractions of the cavernous tissue in the priapism status in a statistically significant manner, Theophylline decreased the frequency and the amplitude significantly and Vardenafil had statisticall no effect on the frequency and amplitude.

Key Words: Bosentan, Ischemic priapism, Theophylline, Vardenafil

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.2. Genel Bilgiler	1
1.2.1. Tarihçe	1
1.2.2. Anatomi	3
1.2.2.1. Korpus Kavernozum	3
1.2.2.2. Korpus Spongiozum	4
1.2.2.3. Arterler	5
1.2.2.4. Venöz Drenaj	6
1.2.2.5. Penisin İnervasyonu	7
1.2.3. Fizyoloji	8
1.2.4. Priapizm	11
1.2.4.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	11
1.2.4.2. Priapizm Patofizyolojisi	13
1.2.4.3. Tanı	14
1.2.4.4. Tedavi	15
1.2.5. Endotelin reseptör blokeri (Bosentan)	17
1.2.6. Teofilin	18
1.2.7. Vardenafil	20
2. GEREÇ ve YÖNTEM	22
2.1. Deney Hayvanları	22
2.2. Deney Sırasında Kullanılan Anestezi	22
2.3. Ereksiyon ve Priapizmin Oluşturulması	22

2.4. Kavernozal Doku Örneklerinin Hazırlanması	23
2.5. İzole Organ Banyosu	25
2.6. İlaçlar	26
2.7. İstatistiksel Analiz	27
3. BULGULAR	28
3.1. Bosentan	28
3.2. Teofilin	29
3.3. Vardenafil	30
4. TARTIŞMA	33
5. KAYNAKLAR	41
6. ÖZGEÇMİŞ	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1. Priapizme neden olan etiyolojik faktörler	12
Tablo 1.2. Düşük ve yüksek akımlı priapizmin ayırıcı tanısında ölçütler	15
Tablo 1.3. Priapizm tedavisinde kullanılabilecek çeşitli ilaçlar, dozları ve uygulama yöntemleri	16
Tablo 3.1. Bosentan uygulmasının priapizm sonrası kontraksiyon frekansı ve amplitüd üzerine etkisi (ort±SS).	28
Tablo 3.2. Bosentan uygulmasının priapizm sonrası normalize edilmiş kontraksiyon frekansı ve amplitüd üzerine etkisi (ort±SS).	28
Tablo 3.3. Teofilin uygulmasının priapizm sonrası kontraksiyon frekansı ve amplitüd üzerine etkisi (ort±SS).	29
Tablo 3.4 Teofilin uygulmasının priapizm sonrası normalize edilmiş kontraksiyon frekansı ve amplitüd üzerine etkisi (ort±SS).	29
Tablo 3.5. Vardenafil uygulmasının priapizm sonrası kontraksiyon frekansı ve amplitüd zerine etkisi (ort±SS).	31
Tablo 3.6. Vardenafil uygulmasının priapizm sonrası normalize edilmiş kontraksiyon frekansı ve amplitüd üzerine etkisi (ort±SS).	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1. Toprağın bereket tanrısı Priapus	2
Şekil 1.2. A,B Penisin aksiyel kesit anatomisi	4
Şekil 1.3. B. Penisin kesitsel anatomisi	5
Şekil 1.4. Penisin arter ağı	6
Şekil 1.5. Penisin venöz drenajı	7
Şekil 1.6. Penisin innervasyonu	7
Şekil 1.7. Flask durumda korpus kavernozum ve damarlar	8
Şekil 1.8. Ereksiyon sırasında korpus kavernozum ve damarlar	9
Şekil 1.9. NO ve türevlerinin oluşumu	10
Şekil 1.10. Düşük akımlı priapizmde patofizyolojik değişiklikler	14
Şekil 1.11. Priapizmin tedavi algoritması	16
Şekil 1.12. Endotelin reseptörü çalışma mekanizması	18
Şekil 1.13. Adenozin reseptörlerinin çalışma mekanizması	19
Şekil 1.14. PDE 5 inhibitörlerinin ereksiyondaki etki mekanizması	20
Şekil 2.1. Vakum ile ereksiyon oluşturulması	23
Şekil 2.2. Priapizm oluşturulması	23
Şekil 2.3. Krebs-Henseleit solüsyonundaki rezeke edilmiş penis	24
Şekil 2.4. Rat penis anatomisi grafik	24
Şekil 2.5. Mikrocerrahi diseksiyon sonrası rat penis anatomisi	25
Şekil 2.6. İzole organ doku banyosunda kavernoza doku örneği	25
Şekil 2.7. İzole organ banyosu sistemi, veri toplatıcı sistem	26
Şekil 3.1. Bosentan uygulmasının priapizm sonrası normalize edilmiş kontraksiyon (A) frekansı ve (B) amplitüdü üzerine etkisi (ort±SS).	29
Şekil 3.2 Teofilin uygulmasının priapizm sonrası normalize edilmiş kontraksiyon (A) frekansı ve (B) amplitüdü üzerine etkisi (ort±SS).	30

KISALTMALAR LİSTESİ

AC	: Adenilat siklaz
ADA	: Adenozin deaminaz
AR	: Adenozin reseptörü
ATP	: Adenozin trifosfat
AUA	: American Urological Association (Amerikan Üroloji Birliği)
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CGRP	: Kalsitonin gen related peptid
DAG	: Diaçil gliserol
DDV	: Derin dorsal ven
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DPA	: Dorsal penil arter
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ET-1	: Endotelin-1
ETA/B	: EndotelinA/B reseptörü
GPCR	: G protein coupled reseptör
GTP	: Guanozin trifosfat
IP3	: İnositol trifosfat
i.p.	: İtraperitoneal
iNOS	: İndüklenabilir nitrik oksit sentaz
L-Arg	: L-Arjinin
mNOS	: Mitokondriyal nitrik oksit sentaz
MP	: Miyozin fosfataz
NANK	: Nonadrenerjik-nonkolinergik
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
ort±SS	: ortalama±standart sapma
PDE5	: Fosfodiesteraz tip 5
PEG-ADA	: Polyethylene glycol-modified Adenozin deaminaz
pGC	: Partiküler guanilat siklaz

PIP2	: Fosfotidil inositol bifosfat
PKC	: Proteinkinaz C
sGC	: Solubl guanilat siklaz
VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptid

1. GİRİŞ

Priapizm, cinsel uyarı olmaksızın uzamış, istenmeyen ereksiyon halidir. İnsidansı erkeklerde sık olmamakla beraber (1.5/100.000), kadınlarda da çok ender olarak görülebilmektedir. Priapizm klinikte üç farklı şekilde karşımıza çıkmaktadır. İskemik priapizm en sık görülen şeklidir ve tedavi edilmediğinde kavernoza dokular nekroza gitmekte, sonuçta kavernoza fibrozis ve erektil disfonksiyon gelişmektedir. Bu durum kompartman sendromunun bir örneğidir ve acil tedavi gerektirmektedir. Non iskemik priapizm ise sıklıkla kavernoza arter yaralanmasının eşlik ettiği , penil veya perineal yaralanmalarda görülür. Bu durum idiyopatik olarak ta görülebilir. Tekrarlayan priapizm ise genellikle orak hücreli anemi gibi bazı kan hastalıklarında görülmektedir. Tekrarlayan priapizmde genellikle non iskemik priapizm görülse de düşük akımlı ve anoksik hale dönüşebilmektedir (1).

İskemik priapizm kavernoza dokuda azalan pO_2 , pH ve artan pCO_2 değerlerine neden olmaktadır (2). Metabolik değerlerdeki bozulma kavernoza dokuda oksidatif fosforilasyonu bozmakta ve sonuçta hücre içi adenozin trifosfat (ATP) miktarı hücrenin yaşamını devam ettirebileceği seviyenin altına düşmekte ve apoptotik süreci başlatmaktadır (3). Kavernoza düz kastaki ultrastrüktürel değişimler, priapizmi takip eden 12 saat içinde görülmektedir (4).

Çalışmamızda sıçan düşük akımlı priapizm modelinde, kavernoza düz kastaki kasılmalar üzerine, Endotelin reseptör blokeri olan Bosentan, Adenozin reseptör blokeri ve nonselektif fosfodiesteraz enzim inhibitörü olan Teofilin ve Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörü olan Vardenafil' in etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

1.2. Genel Bilgiler

1.2.1. Tarihçe

Priapizm çok eski zamanlardan beri bilinmekle birlikte, Yunan mitolojisi ve eski Mısır yazıtlarında adı geçmektedir. Priapizm adını antik Yunan kültüründen bilinen erkeklik ve fertilitenin sembolü olan Priapus tanrısından almıştır (Şekil 1.1). Küçük Asya (günümüz Türkiye)'da olan efsaneye göre, Zeus'un Afrodit'ten olan gayr-i meşru çocuklarına Zeus'un eşi Hera kem gözlerini göndermiş ve doğan çocuğun penisi hemen hemen kendi boyu kadar ve sürekli ereksiyondaymış. Afrodit çocuğundan utanmış ve onu bugün Lapseki olarak bilinen yerde bir tarlada terk

etmiştir. Tarlada büyüyen priapus, tıpkı kendisi gibi toprakla büyüyen ve yetişen her şeye güç ve bereket vermiştir. Bu onu “Bereket Tanrısı” yapmış ve çok büyük olan penisi de güç sembolü haline gelmiştir (5,6).



Şekil 1.1. Toprağın bereket tanrısı Priapus (7)

Eski Mısır Ebers papirüslerinde priapizmle ilgili bilgiler ve tedavi için reçeteler bulunmaktadır (8).

Priapizm ilk kez 1616’da Petraens tarafından “Gonorrhoea, Satyriasis et Priapisme” başlıklı bir makalede tanımlanmıştır (9). İlk İngilizce literatür ise 1845 ‘te Tripe tarafından seksüel uyarı sonrasında veya bağımsız olarak gelişen, devamlı penil ereksiyon olarak tanımlanmıştır (10).

Priapizm patofizyolojisi ile ilgili modern literatürde yayınlanmış ilk makale Hinman’a ait 1914 yılında yayınlanan araştırmadır (11). Hinman priapizmi mekanik (%80) ve nörojenik (%20) olarak iki kategoriye ayırmıştır. Mekanik nedenler arasında hematolojik hastalıklar, pelvik abse, genital travma ve penil tümör, nörojenik sebepler olarakta sifiliz, beyin tümörü, epilepsi, beyin travması ve

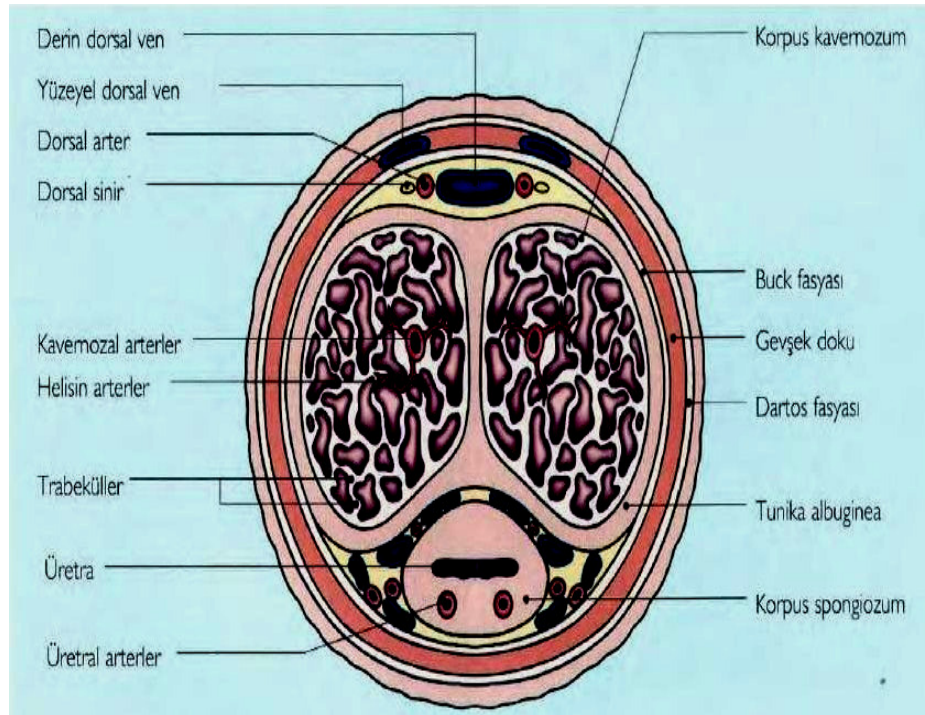
entoksikasyonlar bildirilmiştir (11). Daha sonra 1960 yılında Frank Hinman Jr. ışık mikroskopu kullanarak, korporal dokunun günler içerisinde kalınlaşarak, ödematoz ve fibrotik hale geldiğini göstermiştir (12).

1.2.2. Anatomi

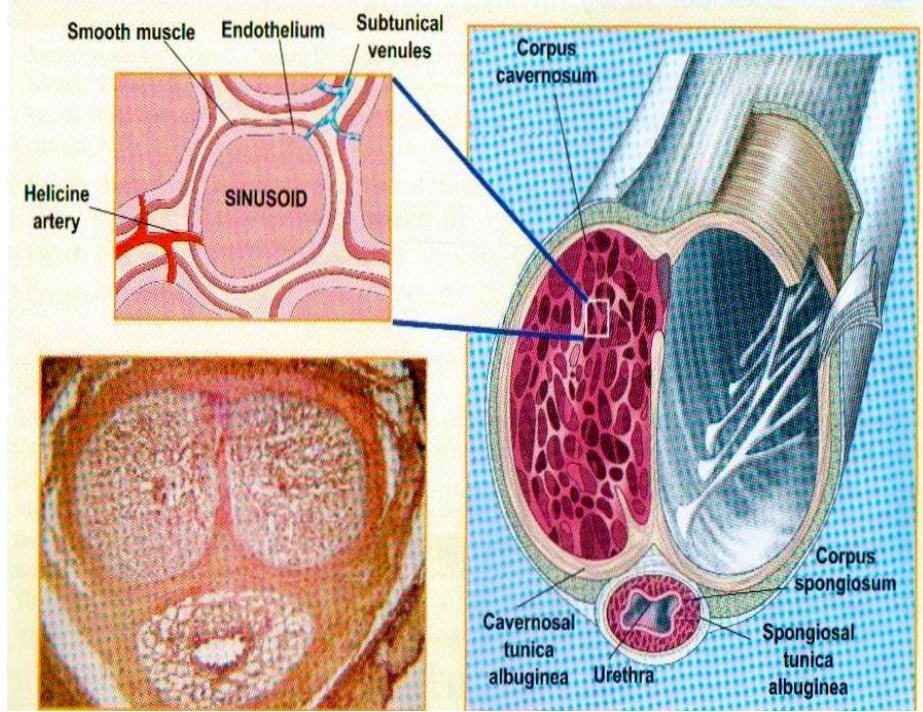
İnsan penisi iki adet kavernöz, bir adet spongioz cisimden ve bu yapıları çevreleyen fasial yapılarından meydana gelmiş kompleks bir yapıdır (13).

1.2.2.1. Korpus Kavernozum

İki tane olup, distalde birbirine yapışık olan kavernöz cisimler simfizis pubis altında birbirlerinden ayrılarak iki krus oluştururlar. Her bir krus, iskiyon pubis kemiğinin altındaki tuberositas iskiye yapışır. Simfizis pubis ile kavernöz cisimler arasındaki ligamentum suspensoryum, kruslardan sonra ikinci fiksasyon noktasını oluşturur. Tümesans ve rijidite sırasında korpus kavernozumdaki çok sayıda sinüzoid kanla dolar. Korpus kavernozumları ayıran septumdaki fenestrasyonlar iki taraftaki sinüzoidler arasında geçişi sağlar (Şekil 1.2 A,B) (14).



A



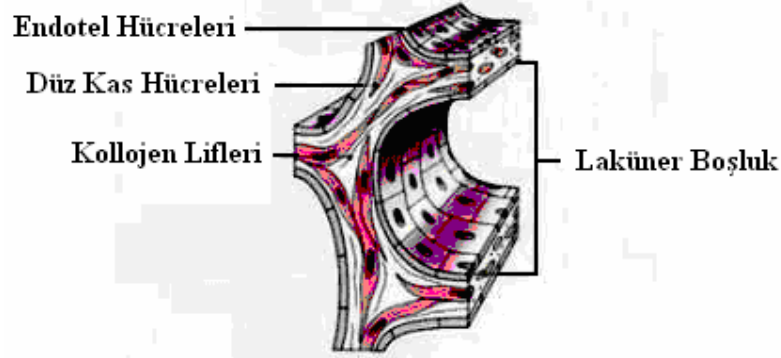
B

Şekil 1.2. A,B Penisin aksiyel kesit anatomisi (15)

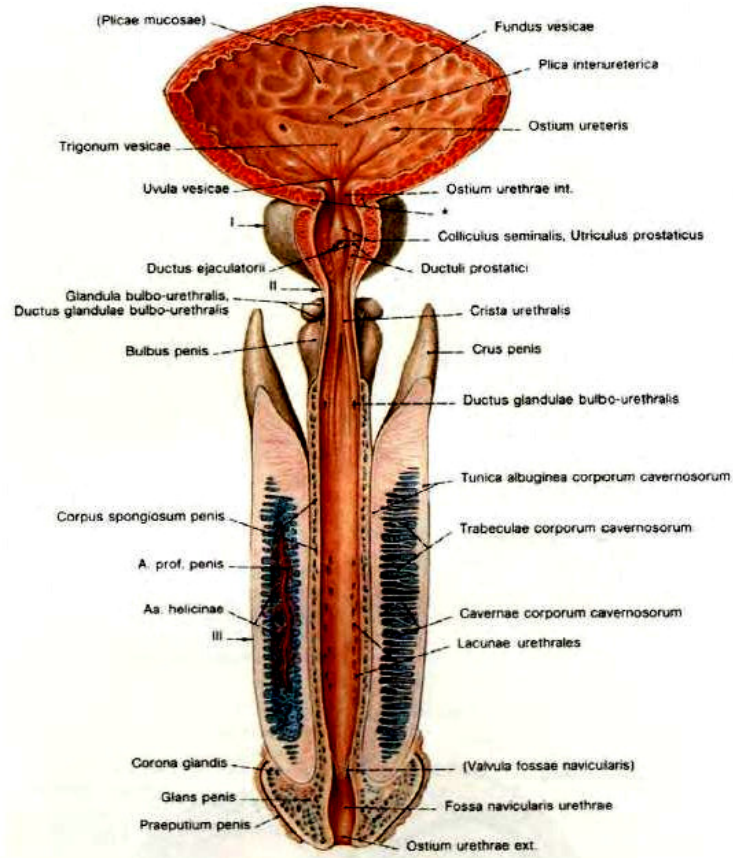
1.2.2.2. Korpus Spongiozum

Penisin ventralinde bulunan yapıdır. Üçte ikilik distal üretrayı içerir. Distalde glans penisi oluşturur. Penisin ereksiyonuna önemli katkısı yoktur (13).

Buck fasyası, korpus kavernozumlarla, korpus spongiozumu sarar. Bu fasyadan oluşan fibröz bir septum kavernöz cisimleri spongiöz cisimden ayırır. Her korpus kavernozum Buck fasyasının altında, tunika albuginea olarak adlandırılan kalın fibröz bir kapsülle sarılıdır. Penis, Buck fasyasının üzerinde içten dışa doğru; ince bir fasya (Colles fasyası), gevşek cilt altı dokusu ve cilt ile çevrilidir. Sinüzoidler endotel ile döşeli boşluklardır. Bunlar gevşek bağ dokusu ve düz kas trabekülleri ile çevrili, nörojenik uyaranlara hassas aktif kontraktıl birimlerdir (Şekil 1.3A,B) (13).



Şekil 1.3. A. Endotel hücreler (15)

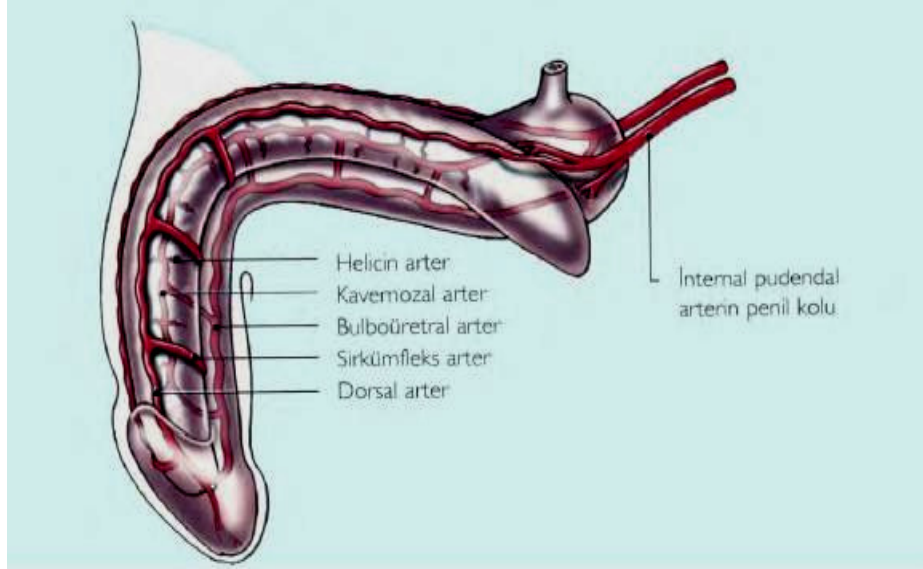


Şekil 1.3. B. Penisin kesitsel anatomisi (16)

1.2.2.3. Arterler

Eretil dokunun ana arteri, internal iliak arterin terminal dalı olan internal pudendal arterdir. Her iki tarafta internal pudendal arterler penis köküne gitmeden önce birer perineal, bulber ve küçük üretral dal verirler ve penil arter olarak devam ederler. Penil arterler, penis kökünde dorsal penil arter (DPA) ve kavernöz arter

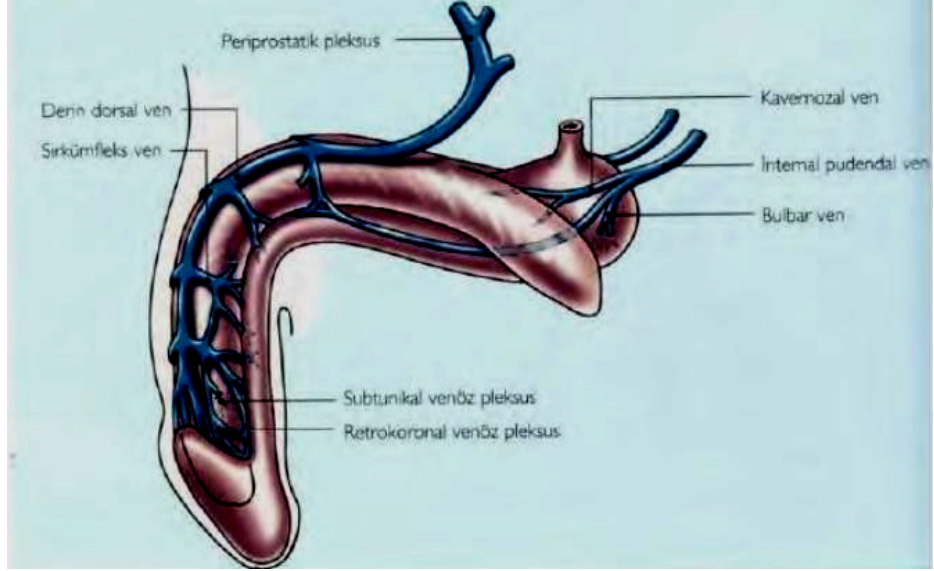
olmak üzere ikiye ayrılır. DPA'ler primer olarak glans ve penis derisini kanlandırırlar. DPA'ler ile kavernöz arterler arasında sık anastomozlar bulunur. DPA penisin dorsal yüzünde glansa doğru uzanır ve glansta kısa helisin arterler halinde son bulur. Normal durumlarda her kavernöz cisim kendi kavernozaal arteri ile beslenir. Kavernozaal arterler her bir kavernöz cismin ortasında ya da mediale doğru hafifçe ekzantrik yerleşim gösterirler ve sinüzoidal boşluklara küçük dallar verirler. Erektile doku kan akımının asıl kaynağı kavernozaal arterlerdir (Şekil 1.4) (13). Bununla birlikte penil arteryel anatomiye anlamlı varyasyonlar bulunabilir. Bookstein ve Leng, erektile disfonksiyonlu 25 hastada yaptıkları bir araştırmada, olguların %80'inden fazlasında klasik anatomiden farklı önemli varyasyonlar saptamışlardır (14).



Şekil 1.4. Penisin arter ağı (16)

1.2.2.4. Venöz Drenaj

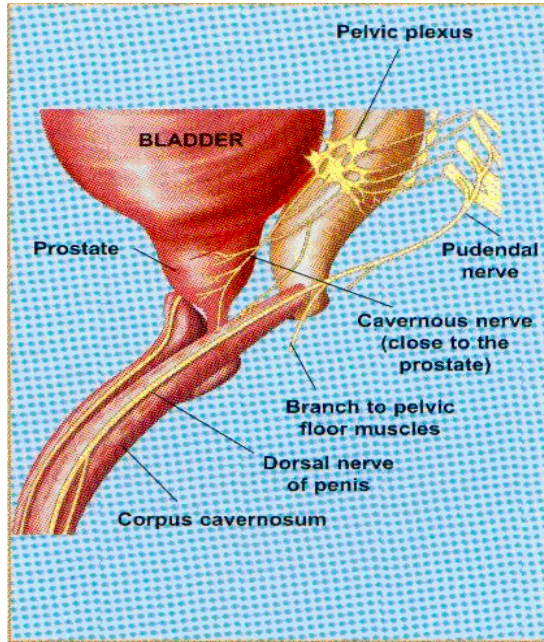
Kavernöz cisimlerin venöz drenajı emisser ya da sirkumfleks venler aracılığı ile derin dorsal vene (DDV) olur. DDV retropubik venöz pleksusa dökülür. Kavernöz cisimlerin proksimal kısmının drenajını sağlayan kavernöz venler, deri ve deri altı dokusunu drene eden üretral venlerle birleşerek internal pudendal vene; deri ve derialtı dokusunu drene eden süperfisyal dorsal ven ise eksternal pudendal vene dökülür. Kavernöz cisimlerin venöz drenajı retropubik pleksus ve internal venler aracılığı ile internal iliyak vene olurken, penisin süperfisyal venöz drenajı eksternal pudendal venler aracılığı ile eksternal iliyak vene olmaktadır (Şekil 1.5) (13).



Şekil 1.5. Penisin venöz drenajı (16)

1.2.2.5. Penisin İnnervasyonu

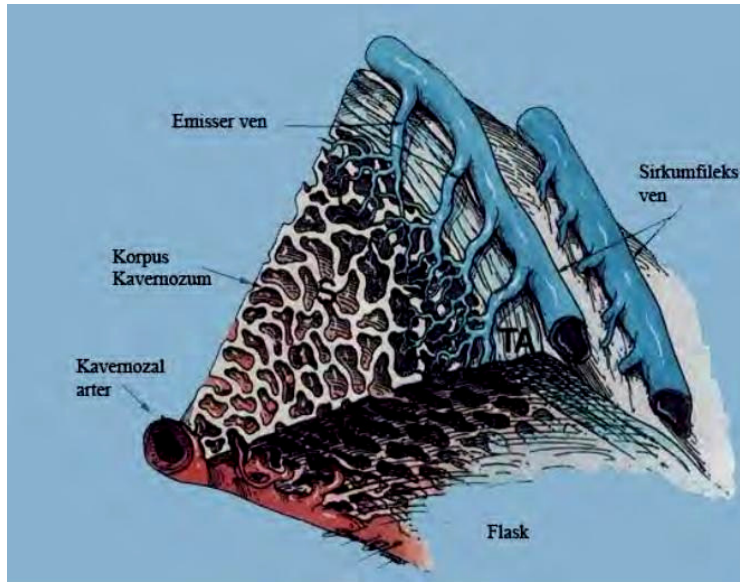
Penis derisi ve glans penisten gelen duyuyu ileten sinir lifleri dorsal penil sinir yolu ile pudendal sinire katılırlar. Glans penisin parasempatik innervasyonunu sağlayan liflerin kökeni S2-4'tür ve nervus erigentes (nervus splanchnici pelvici) aracılığı ile pelvik pleksusa ulaşırlar. Ejakülasyonu sağlayan sempatik liflerin çıkış merkezi ise T11-L2 spinal segmentleridir (Şekil 1.6) (13).



Şekil 1.6. Penisin innervasyonu (15)

1.2.3. Fizyoloji

Ereksiyon, kaverno  arteriyoller, venüller ve sin zoidlerdeki düz kasların tonusu ile düzenlenen kompleks bir hemodinamik olaydır. Flask bir peniste, bazal alfa-adrenerjik stim lasyon, kaverno al arterioller ve korporal sinüzoidlerin düz kaslarını kontrakte durumda tutar. Bu evrede kaverno  cisimlere sadece metabolik faaliyetlere yetecek kadar kan akımı olmaktadır. Sinüzoidler kontrakte durumda iken tunika albuginea ile sinüzoid duvarları arasında seyreden venüller açık olup venöz drenaj serbestçe olmaktadır ( ekil 1.7) (17).

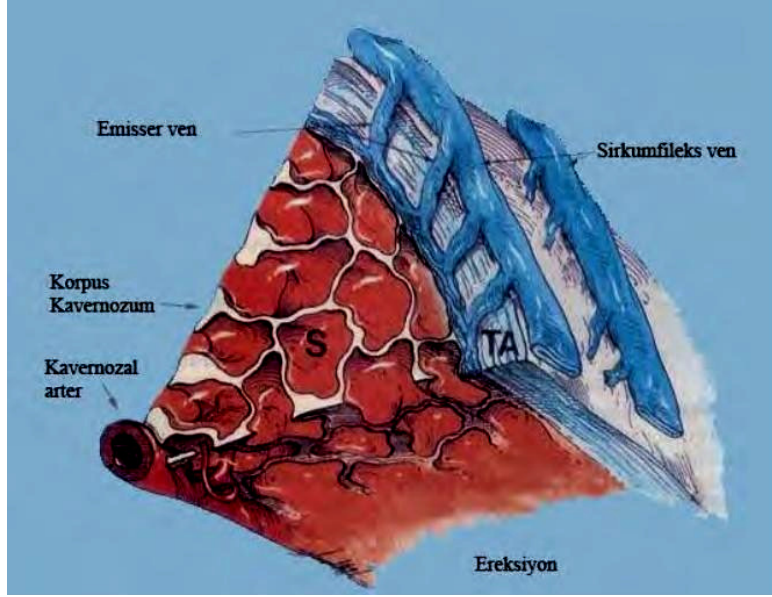


Şekil 1.7. Flask durumunda korpus kaverno um ve damarlar (15)

Penil ereksiyon;

- Seksüel uyarı ile kaverno al sinirlerden düz kas ge şemesini sağlayacak nörotransmitter salıverilmesi
- Hem sistolik, hem de diyastolik fazda artmış kan akımı için arteriyol ve arterlerde dilatasyon
- Genişleyen sin zoidlere kanın depolanması
- Subtunikal venlerin, tunika albuginea ve periferal sinüzoidler arasında kompresyonu ile venöz geri d n  te azalma (Tümesans fazı)
- Tunikanın gerilmesiyle, i teki sirküler ve dı taki longitudinal tabakalar arasındaki emitter venlerin kapanması ile venöz geri dönüşümün en aza inmesi

- Kavernoza içi basıncın artması (yaklaşık 100 mmHg) ile penisin ereksiyon konumunu alması (Tam ereksiyon fazı)
- İskiyokavernozal kasların kasılması ile kavernoza basıncın daha da artması (birkaç yüz mmHg) (rijid ereksiyon fazı) ile gerçekleşir (Şekil 1.8) (17).



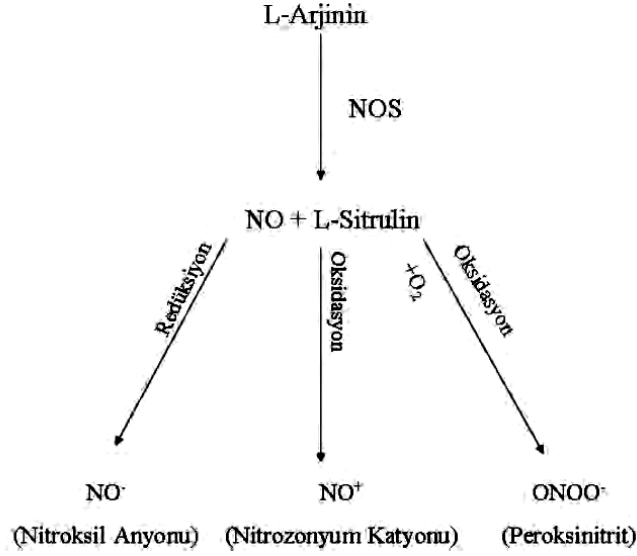
Şekil 1.8. Ereksiyon sırasında korpus kavernoza ve damarlar (15)

Penil ereksiyonu başlatan ve yöneten nöromediyatör nitrik oksittir. Nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentetaz (NOS) enziminin katalizörlüğünde L-Arjininin (L-Arg), L-Sitruiline dönüşmesi sırasında meydana gelmektedir (Şekil 1.9). Bu tepkimeden meydana gelen NO, çözünebilir guanilat siklaz enzimini aktive ederek, siklin guanozin monofosfat (cGMP) üretimini arttırmakta ve sonuçta arteriyel ve kavernoza düz kasta gevşeme meydana gelmektedir (18). NOS'un başlıca 3 farklı izoformu tanımlanmıştır. Bunlar;

- NOS Tip 1 (nöronal NOS veya nNOS)
- NOS Tip 2 (indüklenebilir NOS veya iNOS)
- NOS Tip 3 (endotelial NOS veya eNOS)

NOS Tip1 ve NOS Tip3, temel NOS (constitutive NOS veya cNOS) olarak adlandırılır. Ayrıca yakın zamanda tanımlanan ve mitokondriyal NOS (mNOS) olarak isimlendirilen yeni formda bulunmaktadır. Tanımlanan NOS izoformları

arasında penil ereksiyon mekanizmasında en önemli rolü arteriyel vazodilatasyon oluşturması nedeniyle eNOS oynamaktadır.



Şekil 1.9. NO ve türevlerinin oluşumu (18).

Kavernöz arterdeki basınç ve akım, ereksiyon sürecinin arteriyel yeterliliğini belirler. Arteriyel akım azalır veya kanın geri dönüşümü artarsa detümesans oluşur.

Pudental ve kavernöz arteriyel akımların ve intrakorporal basınçların gözlenmesi sonucu ereksiyonun;

- Flask/Latent
- Tümesans
- Tam Ereksiyon
- Rijid Ereksiyon
- Detümesans

olmak üzere 5 faza bölünebileceği gösterilmiştir (19).

Detümesans, penil ereksiyonun sonlanmasını ve tekrar flask duruma geçişi tanımlamaktadır. Detümesans sırasında sırasıyla aşağıdaki olaylar gerçekleşir;

- Kavernöz düz kasın kasılması
- Arteriyel akımda azalma
- Venöz geri dönüşün tam olarak ya pasif (intrensek düz kas tonusu ile) ya da aktif (artmış sempatik aktivite ile) veya her ikisi ile sağlanması sonucunda gerçekleşir.

İnsanda ereksiyon sırasında kavernöz düz kastaki elektriksel aktivite azalmakta, detümesans ile normale dönmektedir (20,21).

1.2.4. Priapizm

Priapizm, cinsel uyarı olmaksızın uzamış istenmeyen ereksiyon halidir (22).

1.2.4.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Priapizm, insidansı bütün yaş guruplarında 1.5/100.000'dir. Tipik olarak insidans 5-10 yaş arasında ve 20-50 yaş arasında iki kez pik yapar. Çocukluk çağında en sık neden orak hücreli anemi iken, erişkinlerde sıklıkla farmakolojik ajanlar nedeni ile priapizm gelişmektedir (8). Ancak priapizm uzamış noktürnal ereksiyonun sonucu olarak veya seksüel ilişki sonrasında da başlayabilmektedir. Etiyolojik faktörlerin ortak noktası ereksiyonun devamlılığında seksüel uyarının veya uyarının mevcut olmamasıdır (23). Priapizme neden olan faktörler Tablo 1.1' de özetlenmiştir.

Priapizmin sınıflandırılması patofizyolojisine göre; Düşük akımlı (iskemik), yüksek akımlı (iskemik olmayan), etyolojiye göre; primer, sekonder, idyopatik veya tekrarlamaya sıklığına göre; tekrarlayan, tekrarlamayan şeklinde yapılmaktadır. Günümüzde kabul edilen sınıflama ile priapizm 3 grupta incelenmektedir.

- 1- İskemik(düşük akımlı) priapizm,
- 2- Non-iskemik (yüksek akımlı) priapizm,
- 3- Tekrarlayan (rekürren) priapizm.

Tablo 1.1. Priapizme neden olan etiyolojik faktörler (23).

İdyopatik

İlaçlar

Antikoagülanlar

- Heparin
- Varfarin

Antihipertansifler

- Dihidralazin
- Guanetidin
- Labetolol
- Nifedipin
- Fenoksibenzamin

Antidepresanlar

- Fenelzin
- Trazodon
- Hipnotikler
- Klozapin
- Diazepam

Alfa adrenerjik reseptör blokerleri

Tamsulosin (24)

Doksazosin (25)

Terazosin (26)

Prazosin (27)

Bağımlılık yapıcı maddeler

Kokain

Etanol

Marihuana

İntrakavernozal enjekte edilebilen ilaçlar

Papaverin

Prostoglandin E1

Sildenafil sitrat (28)

Testosteron (29)

Hematolojik bozukluklar

Orak hücreli anemi

Lösemi

Multiple myelom

Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri

Talasemi

Trombositopeni

Henoch-Schonlein purpurası

Metabolik bozukluklar

Amiloidozis

Fabry Hastalığı

Gut

Diyabet

Nefrotik sendrom

Böbrek yetmezliği

Hemodiyaliz sendromu

Hiperlipidemik total parenteral beslenme sendromu

Travma

Tümörler (primer veya metastatik)

Nörolojik bozukluklar

1.2.4.2. Priapizm Patofizyolojisi

Arteriyel veya veno-oklüzif mekanizmayı etkileyen, penil hemodinamideki uyumsuzluk priapizm ile sonuçlanmaktadır (8). Bu mekanizma her iki tip priapizmi de (düşük ve yüksek akımlı) açıklamaktadır.

Priapizmin patofizyolojisine göre üç tipi vardır;

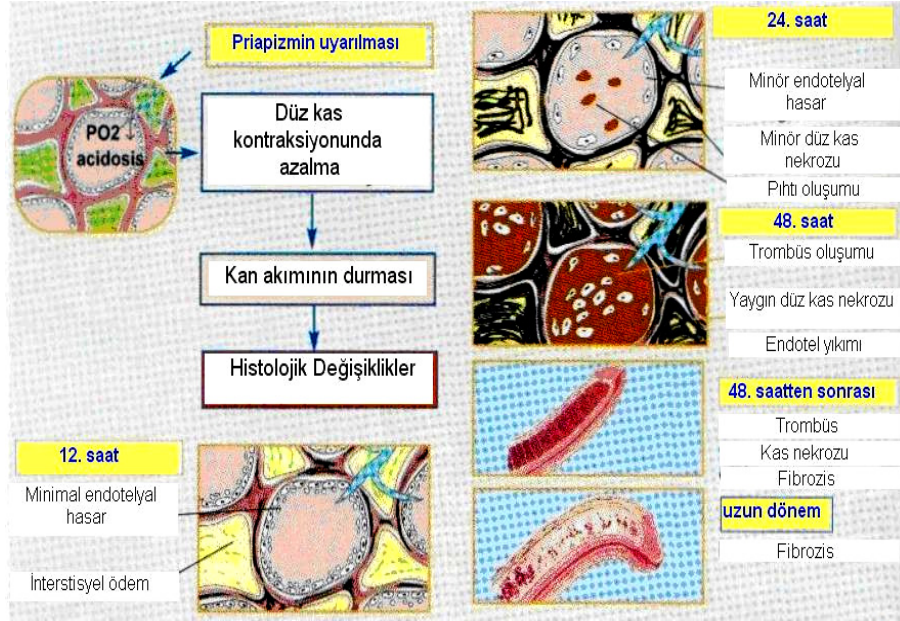
- 1- İskemik priapizm,
- 2- Non-iskemik priapizm,
- 3- Tekrarlayan priapizm.

Kavernozal dokuların iskemik hasarı erektil disfonksiyona neden olacağından dolayı priapizmin erken değerlendirilmesi ve tedavisi önemlidir. Bu nedenden dolayı priapizmin tipinin belirlenmesi hayati önem taşımaktadır.

İskemik (veno-oklüzif, düşük akımlı) priapizm en sık görülen tiptir. İskemik priapizmi tanımlamada ereksiyon süresi tartışmalıdır. Bununla birlikte, deneysel ve klinik çalışmalar göstermiştir ki, hipoksi ve asidoz 4 saat sonra kavernozal fibrozise neden olmaktadır ve bu süreden önce priapizmin tedavi edilmesi kavernozal fibrozisi önleyebilmektedir (30,31,32). Priapizm rijid ve ağrılı ereksiyon ile karakterizedir. Kavernozal kan gazı analizleri sıklıkla hipoksi, hiperkapni ve asidoz ile karakterizedir. İskemik priapizmde, kavernozal düz kasta ultrastrüktürel değişiklikler 12 saat sonra, fokal nekroz 24 saat sonra, son olarak geniş nekroz ve fibroblast benzeri hücrelerin transformasyonu ise 48 saat sonra görülmektedir (33). Tedavi edilmezse veya tedavide geç kalınırsa (>24 saat) kavernozal düz kaslarda nekroz, irreversibl korporal fibrozis ve erektil disfonksiyon meydana gelmektedir (Şekil 1.10) (25).

Non-iskemik (arteriyel, yüksek akımlı) tip, priapizmin daha az görülen tipidir ve düzensiz kavernozal kan akımı nedeniyle oluşmaktadır. Bu tip sıklıkla (Erişkinlerde %82.5 ve çocuklarda %96.1) kavernozal arter veya dallarından birinin korpus kavernozum içine rüptürü sonucu meydana gelmektedir (34). Ayrıca intrakavernozal tedavi sırasında kavernozal arterin iğne ile laserasyonunun da yüksek akımlı priapizme neden olduğu rapor edilmiştir (35). Travma sonrası, düzensiz arterial akım, direkt olarak lakunar alanlara girmektedir. Kavernozal sinüslerde kan göllenmektedir ancak subtunikal venüllerin kompresyonu tümesansı tamamıyla önlemek için yeterli düzeyde değildir (36). Bu nedenden dolayı ereksiyon genellikle

ağrısızdır ve korpus kavernozum rijit değildir. Kavernozal kan analizi normal arterial oksijen basıncını gösterir; asidoz ve hipoksi yoktur. Aspirasyon kan rengi açık kırmızıdır ve acil tedavi gerekli değildir.



Şekil 1.10. Düşük akımlı priapizmde patofizyolojik değişiklikler (15).

Üçüncü tip olan tekrarlayan priapizm oldukça ender görülmektedir ve istenmeyen ağırlı ereksiyon epizodları arasında detümesans periyotları ile seyretmektedir. Sıklıkla idiopatik olmakla beraber daha fazla iskemik olma eğilimindedir. Özellikle çocuklarda orak hücre anemisi ile ilişkili olabilir (37).

1.2.4.3. Tanı

Priapizm tanısı sıklıkla klinik olarak kolaylıkla konur. Anamnez, fizik muayene ve gerektiğinde yapılacak laboratuvar incelemeler ile etyolojinin saptanması mümkündür. Anamnez sırasında sorgulanması gereken en önemli parametrelerden birisi priapizmin süresidir. Dört saatten daha uzun süren priapizm olgularında kavernozal fibrozis daha sık gelişmekte ve ereksiyon disfonksiyon sıklığı artmaktadır. Sıra dışı vakalarda ise penil nekroz görülebilmektedir (4). Ağrının varlığı düşük akımlı ve yüksek akımlı priapizmin ayırıcı tanısında faydalı olabilir. Yüksek akımlı priapizm sıklıkla ağrısız olmaktadır.

İdiopatik priapizm ile başvuran hastalarda, mutlaka hematolojik diskrazi, malignensi, yüksek doz antidepresan, psikoaktif ilaç kullanımı araştırılmalıdır.

Düşük akımlı priapizm ile yüksek akımlı priapizmin ayrımını sağlayacak en önemli inceleme intrakorporeal kan gazı analizidir. Düşük akımlı ve yüksek akımlı priapizm ayrımı tablo 1.2’de özetlenmiştir (1,8,23).

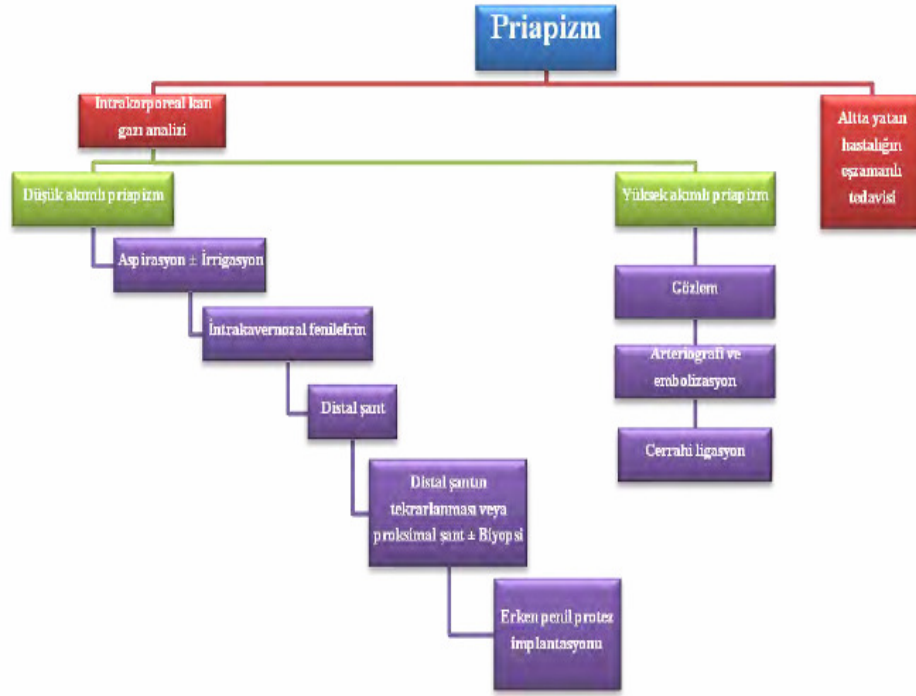
Tablo 1.2. Düşük ve yüksek akımlı priapizmin ayırıcı tanısında ölçütler (1,8,23).

	<i>Yüksek akımlı priapizm</i>	<i>Düşük akımlı priapizm</i>
pO₂	>30 mmHg	<30 mmHg
pCO₂	<60 mmHg	>60 mmHg
pH	>7.25	≤7.25
Ağrı	-	++
Pulsasyon	++	-
Palpasyon	Elastik	Rijid
Arteryel akım	Yüksek	Düşük
Venöz akım	Var	Yok
Viskozite	Düşük	Yüksek

1.2.4.4.Tedavi

Düşük ve yüksek akımlı priapizm ayrımı yapıldıktan sonra tedavi seçeneği ona göre yapılmaktadır. Bu ayrıma göre tedavi seçeneğini belirlemektedir (Şekil 1.11).

Düşük akımlı priapizm kavernoza dokuda iskemi ve buna bağlı erektil disfonksiyona neden olabileceğinden acil müdahale gerektirmektedir. Düşük akımlı priapizm tanısı konar konmaz 19 G kelebek iğne ile korpus kavernoza aspirasyonuna başlanmalıdır. Aspirasyon ile irrigasyon uygulanabilir. Aspirasyon ile ağrı azalır, intrakavernoza basınç düşer ve kavernoza düz kasların yeniden oksijenlenmesi sağlanmış olur. Bu tedavinin yaklaşık %30’luk bir başarı oranı vardır. 10 dakikalık bir detümesanstan sonra başarılı olunamazsa alfa-adrenerjik bir ajan intrakavernoza olarak uygulanmalıdır. Uygulanabilecek alfa-adrenoreseptör agonistleri ve diğer ilaçların dozları Tablo 1.3’ te özetlenmiştir. Bu tedavi, cerrahi yöntemlere geçmeden önce detümesansı sağlamak için 1 saat boyunca tekrarlanmalıdır (1,38).



Şekil 1.11. Priapizmin tedavi algoritması (39).

Tablo 1.3. Priapizm tedavisinde kullanılabilecek çeşitli ilaçlar, dozları ve uygulama yöntemleri (1,38).

İlaç	Doz
İntrakavernozal uygulama	
Alfa-adrenoseptör agonistleri	
Epinefrin	0.03-0.05 mg
Etilnefrin	2-20 mg
Fenilefrin	0.1-1 mg
Norepinefrin	0.01-0.02 mg
Metilen mavisi	50 mg
İntravenöz/oral uygulama	
Dopamin	2-4µg/kg i.v.
Terbütalin sülfat	5 mg oral
Ketamin hidroklorür	1 mg/kg i.v. veya i.m.

Konservatif tedavi ile detümesans sağlanamaz ise cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Cerrahi tedavide amaç korpus kavernozum ile glans penis (korpus spongiozum) arasında veya korpus kavernozum ile venöz dolaşım arasında bir şant oluşturmaktır (8). Korpus kavernozum ile glans penis arasında şant oluşturmaının en

kolay yöntemi Winter prosedürüdür. Bu uygulamada bir biyopsi iğnesi glans penisten korpus kavernoza kadar ilerletilir (40,41,42,43,44). Başarısız olunan vakalarda daha kesin bir şant oluşturmak gereklidir. Grayhack'ın tanımladığı kavernosafenoz şant veya Quackles tarafından tanımlanan kavernospongioz şantlar uygulanabilir (45,46). Cerrahi dekompresyon tekniklerinin başarı oranları yaklaşık %75'tir (38).

Rees ve arkadaşları, konvansiyonel tedaviye yanıtız priapizm vakalarına acil penil protez implantasyonu uygulamasını önermişlerdir. Hastalarda, erken komplikasyon gözlenmediği, hastaların tamamının sonuçtan memnun olduğu ve büyük çoğunluğunun seksüel olarak aktif olduğu, penil uzunluğun korunabildiği bildirilmiştir (47).

1.2.5. Endotelin reseptör blokeri (Bosentan)

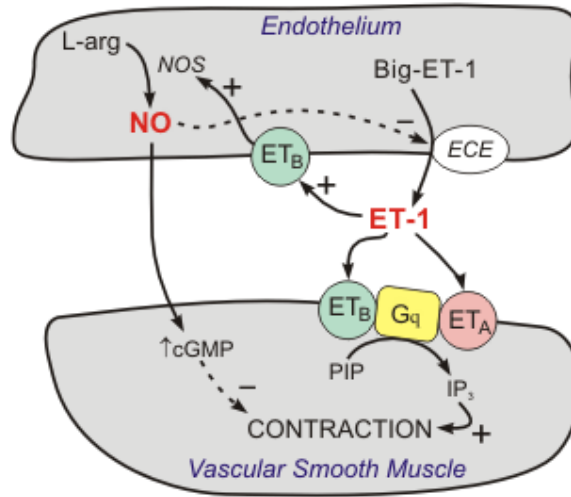
Endotelin, endotel hücrelerinden salınan vücudun en güçlü vazokonstrüktör maddelerinden biridir. Endotelin-1 (ET-1), endotelin dönüştürücü enzim tarafından prepro ET-1'den sentezlenen 21 amino asitli bir peptiddir ve upregülasyonu, düz kas vazokonstrüksiyonuna ve hipertrofisine ayrıca fibrozis ve inflamasyona katkıda bulunur (48,49). ETA ve ETB olmak üzere iki farklı guanin nükleotid bağlayıcı (G) proteine bağlanan reseptörü vardır. Bu iki reseptörün yerleşim yerleri ve endotelin peptidleri bağlama affiniteleri değişiktir (49,50,51). ETA reseptörleri esasen damar düz kas hücrelerinde bulunur ve vazokonstriksiyonu uyarır. Bu vazokonstriktör cevap, G-proteine bağlı fosfolipaz C aktivasyonu aracılığıyla 1,4,5-inositol trifosfat oluşumu ve ardından hücre içi depolardan kalsiyum iyonu serbestleşmesi ile meydana gelmektedir (48,50,52,53). ETB reseptörleri ise esasen endotelial hücrelerde bulunur ve NO ve PGI2 üretimini artırmak yoluyla vazodilatasyona ve antiproliferatif etkilere yol açar (49,53). Fizyolojik koşullar altında ETB reseptörü vazodilatatör cevaba aracılık etmektedir.

Hipoksi gibi patolojik şartlarda ET-1 salınımı artar ve ET-1, ETB reseptörleri üzerinde düz kas relaksasyonu yapar (54) (Şekil 1.12).

Ro 47-0203 veya 4-tert-butyl-N-[6-(2-hidroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2-brimidin-4-yl]-benzenesulfonamide olarak da adlandırılan bosentan, her iki endotelin reseptörünü de (ETA, ETB) bloke eder, endotelin için son derece

spesifiktir ve oral olarak aktiftir. Bosentan endotelin reseptörlerinin mikst ve kompetitif bir antagonistidir.

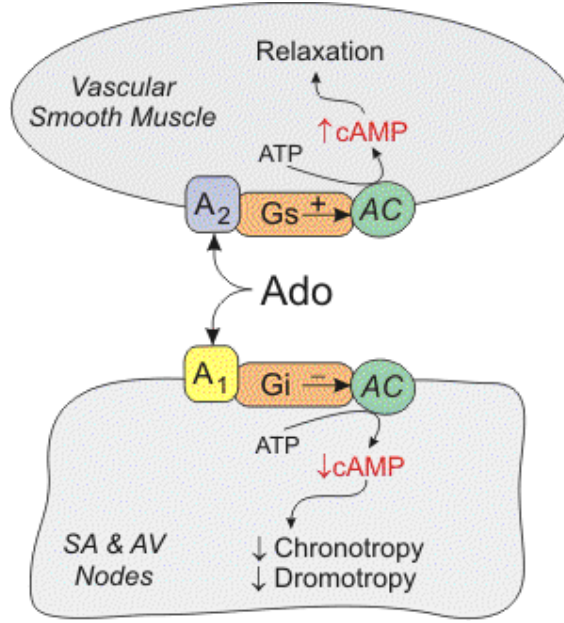
Bosentan insan düz kas hücreleri ve rat mezenşiyal hücrelerindeki ETA reseptörlerine bağlanmak için I125- işaretli E1 ile eşit güçte yarışır. %90'dan fazla ETB reseptörü içeren insan plasenta membranları gibi dokularda bosentan, ETA reseptörü taşıyan hücrelerdekinden 20-30 kat daha düşük potens gösterir (48,49,50,51).



Şekil 1.12. Endotelin reseptörü çalışma mekanizması (54).

1.2.6. Teofilin

Teofilin, hücre içindeki siklik nükleotidlerin parçalanarak hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyi artışına neden olan fosfodiesteraz enziminin (PDE) nonselektif inhibitörüdür (55). Bu yolla cAMP artışı olur ve düz kasta dilatasyon meydana gelir. Teofilin aynı zamanda adenosin reseptör antagonistidir. Adenosin düz kas hücrelerinde A₂ reseptörü aracılığı ile cAMP düzeyini artırır bu da gevşemeye neden olur (Şekil 1.13) (56).



Şekil 1.13. Adenozin reseptörlerinin çalışma mekanizması (56).

Teofilinin PDE inhibisyonu yanında; adenozin reseptör antagonizması, katekolamin salınımının stimülasyonu, mediyatör inhibisyonu (Prostaglandinler, TNF-alfa), intraselüler kalsiyum salınımının inhibisyonu, histon deasetilaz aktivitesinin artırılması (kortikosteroidlerin etkinliğini artırıcı etki) gibi mekanizmalar yoluyla da etki ettiği düşünülmektedir (57).

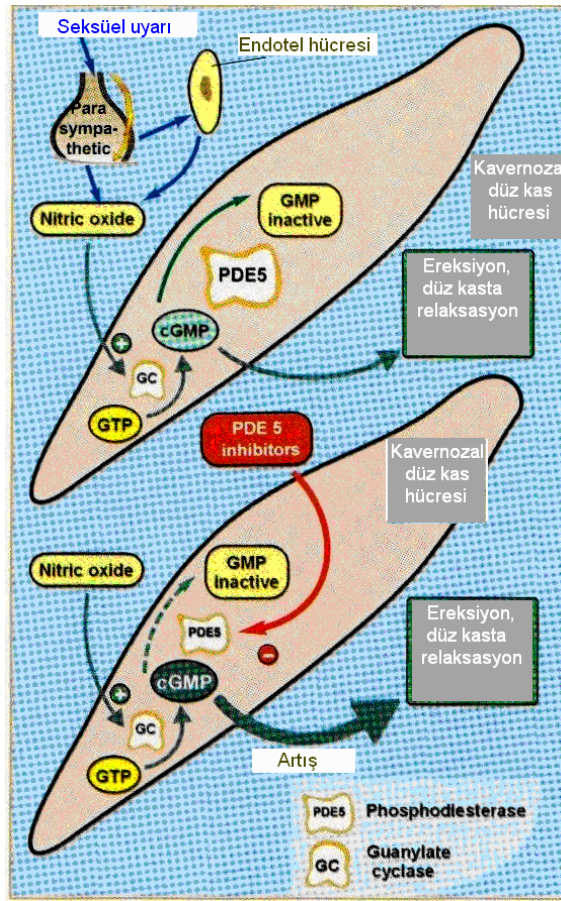
Teofilin A₁ ve A₂ reseptörlerine, A₃ reseptörlerinden daha fazla etki göstermektedir. Teofilin adrenal medulladan katekolamin salınımına neden olur. Periferik kan monositlerinde TNF- Alfa'yı inhibe ettiği, antiinflamatuvar IL-10'u arttırdığı saptanmıştır. Voltaj bağımlı kanallardan kalsiyum iyon girişi üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır, ancak reseptör bağımlı kanallardan kalsiyum girişini etkilediği, intraselüler depolardan salınımı sağladığı veya en azından intraselüler kalsiyum salınımında etkili olduğu düşünülmektedir (57).

Teofilin, eozinofil ve nötrofildeki hücre apoptozisini inhibe eder, bu etki adenozin 2A antagonizması üzerinden gerçekleşmektedir (58). Antiinflamatuvar etkisi tam olarak açıklanamamıştır. Bazofillerden histamin ve bazı mediyatörlerin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (59). Ayrıca nötrofillerden superoksit anyon salınımını engeller. Adenozin A₂ reseptör inhibisyonu ile nötrofil göçünü önler (57).

1.2.7. Vardenafil

Vardenafil bir PDE tip 5 inhibitörüdür. Vardenafil molekül ağırlığı 579.1 gr/mol'dür (60).

Vardenafilin etki mekanizması özetle; cinsel uyarı ilk olarak terminal sinir uçlarından ve kavernoöz cisim endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) salınımına neden olur. NO, siklik guanozin monofosfatın (cGMP) yapımını katalize eden guanil siklaz enzimini stimüle eder. Artmış cGMP düzeyleri düz kas gevşemesini (vazodilatasyon) sağlayarak, penisin trabeküler boşluklarına kan akımını artırır ve böylece sertleşme gerçekleşir. cGMP'nin inaktif GMP'ye dönüşümünü, yani penisin gevşemesini ise PDE5 sağlar. Vardenafil PDE5'i inhibe ederek cGMP hidrolizini azaltır ve sertleşmeyi sağlar (Şekil 1.14) (60,61,62,63,64,65,66).



Şekil 1.14. PDE 5 inhibitörlerinin ereksiyondaki etki mekanizması (15).

Fosfodiesterazların 11 farklı türü tanımlanmıştır ve bunların her biri için seçilmiş organ ve türlerde farklı dağılım şekilleri vardır. Bu nedenle, PDE5 inhibitörlerinin yüksek selektifliği, sadece bir düzenleyici sistemin modülasyonu için

anahtar teşkil etmekte olup, diğerleri için geçerli değildir. Vardenafil insan PDE5'i ile cGMP hidrolizini spesifik olarak inhibe etmektedir. Aynı koşullarda sildenafil ile karşılaştırıldığında, vardenafil bu enzimi inhibe etmekte 10 kat daha potent bulunmuştur. Ek olarak, vardenafilin diğer PDE subtipleri ile minimal çapraz reaksiyon gösterdiği tespit edilmiştir. PDE5'in tek başına yüksek selektifliği yan etkileri azaltmak açısından da önemlidir. Örneğin; kalp atım hızında artış ve vazodilatasyon gibi yan etkiler PDE tip1 ve PDE tip3'ün inhibisyonuna, mavi-yeşil görme bozuklukları ise PDE tip6'nın inhibisyonuna bağlıdır (60,67).

Vardenafil oral alındıktan sonra hızla emilir ve 1 saatten kısa sürede maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Ağızdan alındıktan sonra tamamına yakını emildiği halde, ortalama mutlak biyoyararlanımı 10 mg doz için yoğun ilk geçiş etkisine bağlı olarak yaklaşık %15'tir. Vardenafil karaciğerde, başlıca sitokrom p450 3A4 (CYP3A4) olmak üzere sitokrom p450 enzim sistemi ile metabolize edilir ve dışkıyla atılır. Sağlıklı deneklerde farklı dozlarda (40 mg) yapılan çalışmalarda, ilacın güvenilir ve iyi tolere edilebilir olduğu ve vücutta birikim göstermediği ortaya konulmuştur (68).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Deney Hayvanları

Deneyisel düşük akımlı priapizm modeli için Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan onay alındı. Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, ortalama ağırlığı 271.25 ± 26.9 g olan 24 adet yetişkin (3,5 aylık) Sprague Dawley sıçanlar kullanıldı. Bütün deney hayvanları vivaryumda 12 saatlik gece/gündüz düzeninde, $20 \pm 2^\circ\text{C}$ oda sıcaklığında ve $\%50 \pm 10$ nemli ortamda barındırıldı. Sıçanlar standart sıçan yemi ile beslendi. Deney hayvanlarına yem ve su kısıtlaması uygulanmadı ancak deney günlerinde anestezi uygulamasından önce 2 saat süreyle yem ve su verilmedi.

Sıçanlar rastgele aşağıdaki 4 gruba ayrıldı.

Grup I: Priapizm Kontrol Grubu

Grup II: Priapizm ve Endotelin Reseptör Blokeri (Bosentan) Grubu

Grup III: Priapizm ve Teofilin Grubu

Grup IV: Priapizm ve Vardenafil Grubu

Bütün gruptaki sıçanlara anestezi altında vakum yöntemi ile ereksiyon oluşturuldu ve penis köküne lastik klemp yerleştirilerek ereksiyonun 4 saat devamlılığı sağlandı. Sonra penis rezeke edilerek soğuk Krebs-Henseleit solüsyonu içeren bir diseksiyon plağı içerisinde etraf dokulardan diseke edildi. Her iki korpus kavernozum dokuları tanımlandı ve bir tanesi soğuk Krebs-Henseleit solüsyonu içerisinde izole organ banyosuna nakil edilerek burada izometrik kasılmalar ve kullanılan ilaçlara bağlı kasılmadaki değişimler gözlemlendi.

2.2. Deney Sırasında Kullanılan Anestezi

Deneyler sırasında her türlü cerrahi girişim anestezi altında uygulandı. Bu amaçla deney hayvanlarının cerrahi anestezi derinliğine ulaşması beklendi. Sedatif ve düz kas gevşetici olarak ksilazin hidroklorid (Rompun %2, Bayer, Türkiye) 10 mg/kg (i.p.) dozunda uygulandı. Dissosiyatif anestezik olan ketamin hidroklorür (Alfamine %10, Ege Vet, Türkiye) 50-60 mg/kg (i.p.) dozunda uygulandı.

2.3. Ereksiyon ve Priapizmin Oluşturulması

Deney hayvanlarında ereksiyon oluşturma için vakum yöntemi kullanıldı. Vakum oluşturmak için ucu genişletilmiş çam uçlu enjektör kullanıldı. Deney hayvanlarına anestezi uygulandıktan sonra, penis tanımlanarak prepişyum retrakte

edildi ve çam uçlu enjektör ucuna yerleştirilip vakum oluşturmak için enjektörün pistonu 20cc çekildi (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Vakum ile ereksiyon oluşturulması

Ereksiyon oluşturulduktan sonra venöz geri dönüşün engellenmesi ve priapizm gelişmesi için penis proksimaline lastik klemp yerleştirildi. Şekil 2.2’de ereksiyon oluşturulduğunda ve 4 saat sonrası görülmektedir.



A

B

Şekil 2.2. Priapizm oluşturulması

A: Priapizm oluşturulduktan hemen sonra,

B: Priapizm oluşturulduktan 4 saat sonra

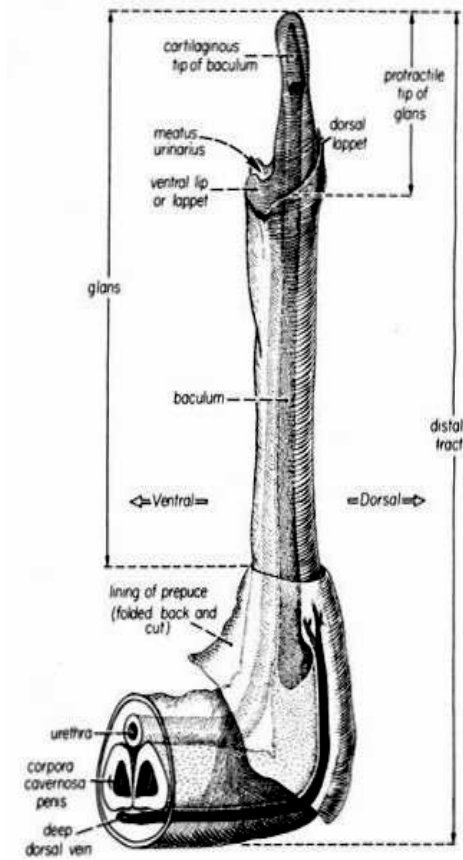
2.4. Kavernozal Doku Örneklerinin Hazırlanması

Deney hayvanları anestezi altında uygun saha arıtımı yapıldıktan sonra supin pozisyonda tespit edildi. Penis bütünlüğü bozulmadan en bloc halinde rezeke edilerek Krebs-Henseleit solüsyonu bulunan diseksiyon plağına alındı (Şekil 2.3).

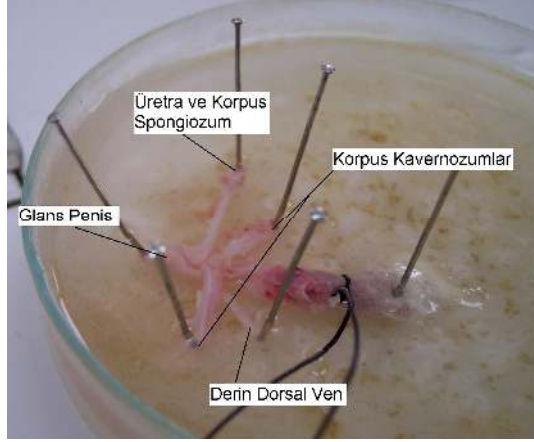


Şekil 2.3. Krebs-Henseleit solüsyonundaki rezeke edilmiş penis

Diseksiyon plağına alınan penis tesbit edilerek diseksiyon mikroskobu yardımı ile proksimalden üretra tanımlandı. Üretra, korpus spongiosum, glans penis ve derin dorsal ven diseke edilerek korpus kavernozumlar izole edildi (Şekil 2.4,2.5).



Şekil 2.4. Rat penis anatomisi grafik (69).



Şekil 2.5. Mikrocerrahi diseksiyon sonrası rat penis anatomisi

İzole edilen korpus kavernozumlarından bir tanesi izometrik kasılma değişikliklerinin ölçülmesi için ayrıldı. Tunika albugineanın izometrik kasılmaları etkilememesi ve uygulanacak ilaçların daha kolay doku içine ulaşması için ayrılan kavernoza dokunun tunikal devamlılığı üç noktadan bozuldu. Hazırlanan kavernoza doku proksimalinden ve distalinden tespit edilerek izole organ banyosu sistemine soğuk Krebs-Henseleit solüsyonu içine nakil edildi (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. İzole organ doku banyosunda kavernoza doku örneği

2.5. İzole Organ Banyosu

Deney hayvanlarından elde edilen kavernoza dokular izole organ banyosu sisteminde izometrik gerim değişiklikleri açısından karşılaştırıldı.

İzole organ banyosu sistemi, bir ucu sabit, diğer ucu transdüserle bağlı olan bir dokunun (özellikle düz kas içeren) fizyolojik şartlar altında, çeşitli biyoaktif ajanlara verdiği kasılma gevşeme gibi izometrik gerim değişikliklerini araştırmaya yönelik bir sistemdir.

Dokular %95 O₂ + %5 CO₂ gaz karışımı ile sürekli olarak havalandırılan, 37°C sıcaklığında Krebs-Henseleit solüsyonu ile dolu 10 ml'lik izole organ banyolarına asılarak, kuvvet-yerdeğiştirme transdüserleri (FT03) aracılığı ile algılanan izometrik gerim değişiklikleri analiz edilmek üzere veri toplama sistemi tarafından kaydedildi (Şekil 2.7). En iyi yanıtların elde edilmesi için dokular 1 gr dinlenme gerilimi altında 1 saat süresince dinlendirildi. Bu sırada her 10 dakikada bir organ banyoları taze Krebs-Henseleit solüsyonu ile yıkandı



Şekil 2.7. İzole organ banyosu sistemi, veri toplatıcı sistem

2.6. İlaçlar

Endotelin Resptör Blokeri (Bosentan) (Sigma, USA)

Adenozin reseptör blokeri (Teofilin) (Sigma, Türkiye)

Fosfodiesteraz 5 (PDE5) inhibitörü (Vardenafil) (Bayer, Türkiye)

İlaçlardan bosentan ve vardenafil distile suda, teofilin dimetilsülfoksit'e çözünerek hazırlandı. 1 saat süresince 1gr gerilimde izole organ banyosunda dinlendikten sonra dozaj 10µmol, 100µmol ve 1000µmol olacak şekilde ardışık artan

konsantrasyonlarına verdikleri yanıtları incelenerek konsantrasyon-kasılma eğrileri elde edildi. Bu amaçla, ilaçlar banyolara mikropipet arcılığı ile (μL düzeyinde) eklendi. Her bir konsantrasyon aralığı için 15 dk gözlem yapıldı. En yüksek konsantrasyonda çalışıldıktan sonra ilaç etkisinin geri dönüşümlü olup olmadığının anlaşılması için, 5 dakika ara ile 3 kez taze Krebs-Henseleit solüsyonu ile yıkanarak kullanılan ilacın dokudan uzaklaştırılması sağlandı. 20 dakika boyunca kontraksiyonlar izlenerek ilaç etkisinin geri dönüşümlü olup olmadığına karar verildi.

2.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 12,0 programı kullanıldı. Bütün değerler; ortalama standart hata ($\text{AO} \pm \text{SH}$) olarak belirlendi. Kontrol grubu ile değerlendirmede Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

3.1. Bosentan

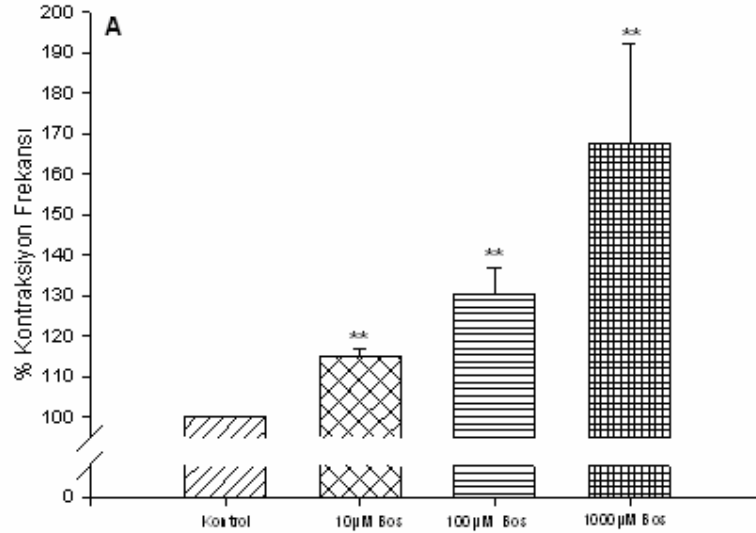
Bosentan uygulanan deneysel iskemik priapizm modelinde, korpus kavernozumundaki kontraksiyon frekansı 10 μ M, 100 μ M, 1000 μ M düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olarak saptandı ve 100 μ M, 1000 μ M düzeylerinde kontraksiyon amplitüdü istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olarak saptandı.

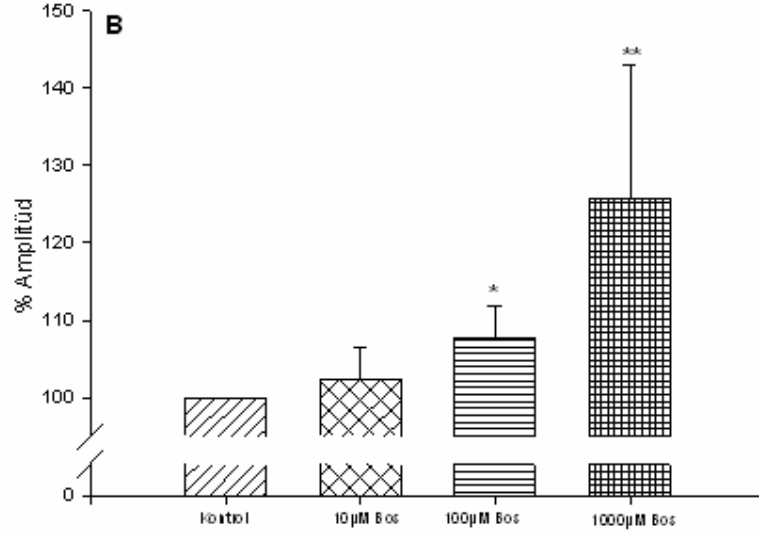
Tablo 3.1. Bosentan uygulamasının priapizm sonrası kontraksiyon frekansı ve amplitüd üzerine etkisi (ort $\pm$ SS).

	Kontrol (n=6)	10 μ B (n=6)	100 μ B (n=6)	1000 μ B (n=6)
Frekans	26.1 $\pm$ 7.3	27.8 $\pm$ 6.4**	31.2 $\pm$ 5.7**	39.6 $\pm$ 5.5**
Amplitüd	25.2 $\pm$ 11.3	24.1 $\pm$ 14.9	25.0 $\pm$ 14.9*	27.9 $\pm$ 14.8**

Tablo 3.2. Bosentan uygulamasının priapizm sonrası normalize edilmiş kontraksiyon frekansı ve amplitüd üzerine etkisi (ort $\pm$ SS).

	Kontrol (n=6)	10 μ B (n=6)	100 μ B (n=6)	1000 μ B (n=6)
Frekans	100.0 $\pm$ 0.0	114.9 $\pm$ 2.2**	130.2 $\pm$ 6.8**	167.4 $\pm$ 24.6**
Amplitüd	100.0 $\pm$ 0.0	102.3 $\pm$ 4.1	107.8 $\pm$ 4.0*	125.6 $\pm$ 17.5**





*p<0.05 kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında.

**p<0.01 kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında

Şekil 3.1. Bosentan uygulamasının priapizm sonrası normalize edilmiş kontraksiyon (A) frekansı ve (B) amplitüdünü üzerine etkisi (ort±SS).

3.2. Teofilin

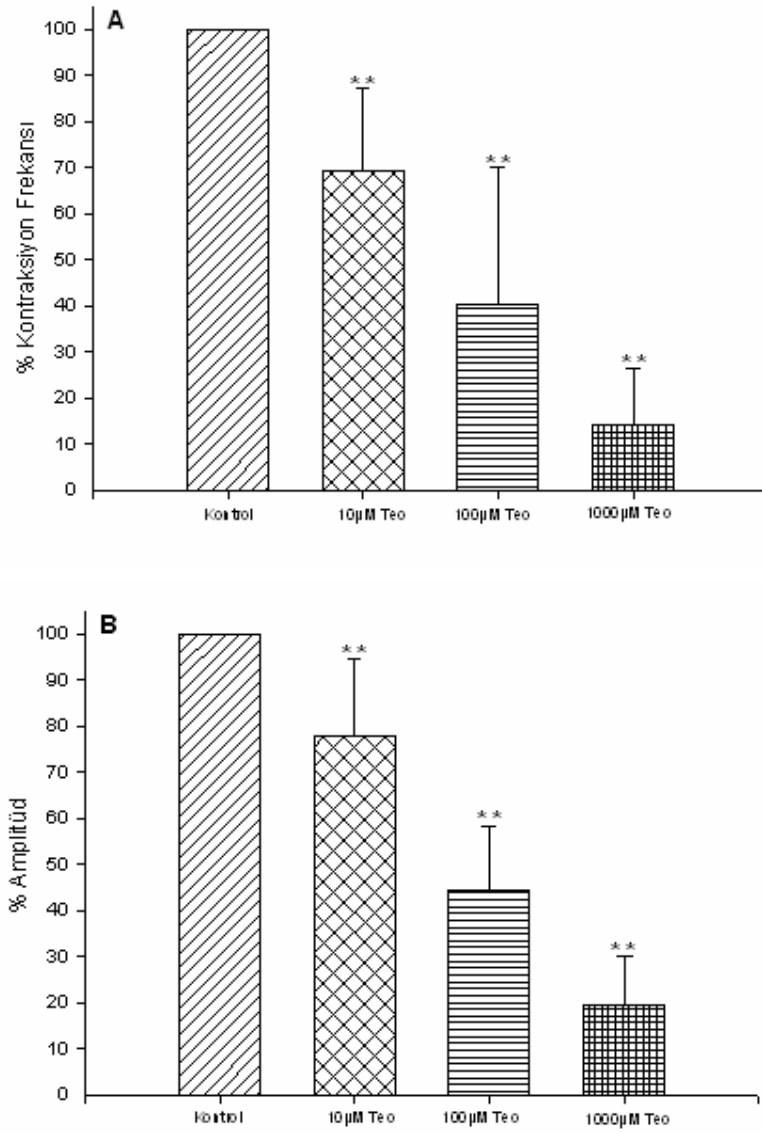
Teofilinin kontraksiyon frekansı ve amplitüdünü 10µM, 100µM ve 1000µM düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı saptandı.

Tablo 3.3. Teofilin uygulamasının priapizm sonrası kontraksiyon frekansı ve amplitüdünü üzerine etkisi (ort±SS).

	Kontrol (n=6)	10µ T (n=6)	100µ T (n=6)	1000µ T (n=6)
Frekans	26.1±7.3	19.2±7.9**	11.0±8.5**	4.6±3.0**
Amplitüd	25.2±11.3	29.7±15.8**	18.1±8.2**	7.3±3.3**

Tablo 3.4 Teofilin uygulamasının priapizm sonrası normalize edilmiş kontraksiyon frekansı ve amplitüdünü üzerine etkisi (ort±SS).

	Kontrol (n=6)	10µ T (n=6)	100µ T (n=6)	1000µ T (n=6)
Frekans	100.0±0.0	69.1±18.0**	40.4±29.7**	14.3±12.1**
Amplitüd	100.0±0.0	77.7±16.9**	44.3±13.8**	19.5±10.8**



* $p < 0.05$ kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında

** $p < 0.01$ kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında

Şekil 3.2 Teofilin uygulamasının priapizm sonrası normalize edilmiş kontraksiyon (A) frekansı ve (B) amplitüdü üzerine etkisi (ort $\pm$ SS).

3.3. Vardenafil

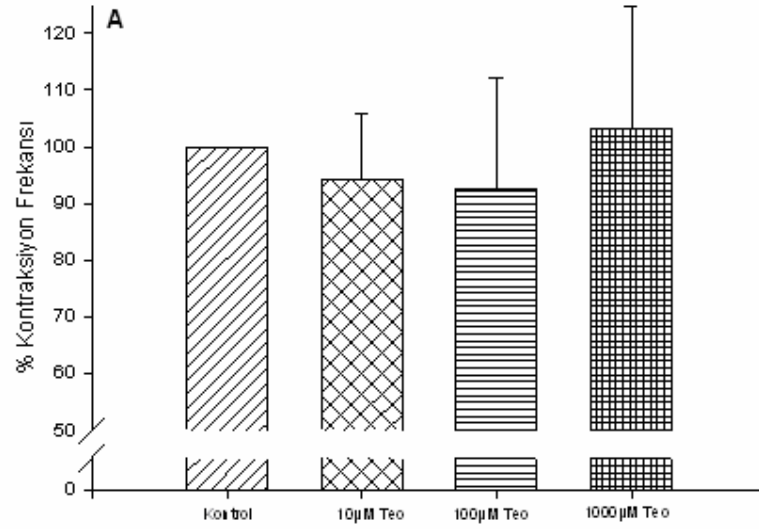
Vardenafil uygulanan deneysel iskemik priapizm modelimizde, kontraksiyon frekansı ve amplitüdü de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değişiklik saptanmamıştır.

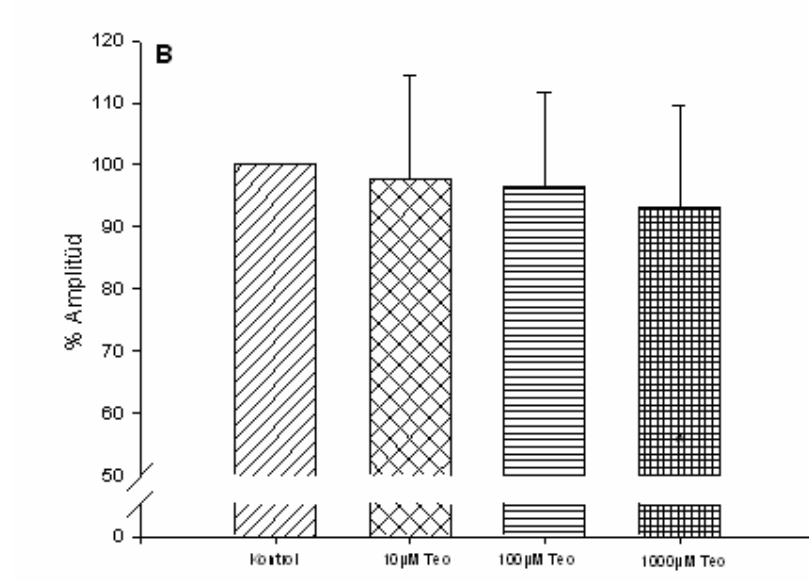
Tablo 3.5. Vardenafil uygulamasının priapizm sonrası kontraksiyon frekansı ve amplitüd zerine etkisi (ort±SS).

	Kontrol (n=6)	10µ V (n=6)	100µ V (n=6)	1000µ V (n=6)
Frekans	26.1±7.3	19.8±10.6	20.2±5.5	24.0±6.0
Amplitüd	25.2±11.3	21.7±10.8	20.1±8.6	19.3±7.4

Tablo 3.6. Vardenafil uygulamasının priapizm sonrası normalize edilmiş kontraksiyon frekansı ve amplitüd üzerine etkisi (ort±SS).

	Kontrol (n=6)	10µ V (n=6)	100µ V (n=6)	1000µ V (n=6)
Frekans	100.0±0.0	94.2±11.5	92.4±19.7	103.3±21.3
Amplitüd	100.0±0.0	97.7±16.8	96.5±15.3	93.1±16.5





Şekil 3.3 Priapizm sonrası vardenafil uygulamasının normalize edilmiş kontraksiyon (A) frekansı ve (B) amplitüdü üzerine etkisi (ort±SS).

4. TARTIŞMA

Priapizm, cinsel uyarı olmaksızın uzamış istenmeyen ereksiyon halidir (22). Priapizm patofizyolojik olarak; İskemik (düşük akımlı) priapizm, non-iskemik (yüksek akımlı) priapizm ve tekrarlayan (rekürren) priapizm olmak üzere 3 grupta incelenmektedir.

İskemik (düşük akımlı) priapizm en sık görülen tiptir. İskemik priapizm hızlı ve doğru yaklaşım gerektiren ürolojik bir acildir. İskemik priapizmi tanımlamada ereksiyon süresi tartışmalıdır. Deneysel ve klinik çalışmalar göstermiştir ki, hipoksi ve asidoz 4 saat sonra kavernoza fibrozise neden olmaktadır ve bu süreden önce priapizmin tedavi edilmesi kavernoza fibrozisi önleyebilmektedir (30,31,32). İskemik priapizmde, kavernoza düz kasta ultrastrüktürel değişiklikler 12 saat sonra, fokal nekroz 24 saat sonra, son olarak geniş nekroz ve fibroblast benzeri hücrelerin transformasyonu ise 48 saat sonra görülmektedir (33). Tedavi edilmezse veya tedavide geç kalınırsa (>24 saat) kavernoza düz kaslarda nekroz, irreversibl korporal fibrozis ve erektil disfonksiyon meydana gelmektedir (25).

Priapizm patofizyolojisi ile ilgili modern literatürde yayınlanmış ilk makale Hinman'a ait 1914 yılında yayınlanan araştırmadır (11). Hinman priapizmi mekanik (%80) ve nörojenik (%20) olarak iki kategoriye ayırmıştır. Mekanik nedenler arasında hematolojik hastalıklar, pelvik abse, genital travma ve penil tümör, nörojenik sebepler olarak da sifiliz, beyin tümörü, epilepsi, beyin travması ve entoksikasyonlar bildirilmiştir (11). Daha sonra 1960 yılında Frank Hinman Jr. ışık mikroskopu kullanarak, korporal dokunun günler içerisinde kalınlaşarak, ödematoz ve fibrotik hale geldiğini göstermiştir (12). Aynı yıl içerisinde yapılan başka bir çalışmada Burt ve arkadaşları, travmatik koitus sonucu oluşan yüksek akımlı priapizmi tanımlamışlardır (70). Spycher ve arkadaşları, elektron mikroskopu incelemesinde priapizm oluşan dokuda 12. saatte sinuzoidal epitelde destrüksiyon, 24. saatte trombosit adheransı, 48. saatte sinuzoidal alanda trombüs ve düz kasta nekroz oluştuğunu göstermişlerdir (4). Broderick ve arkadaşları, hayvan (tavşan) deneyinde anoksik koşullarda alfa-adrenerjik agonistlerin çalışmayarak intraselüler kalsiyum artışına ve uzun süren düz kas relaksasyonuna yol açtıklarını kanıtlamışlardır (71). Bir başka araştırmada Kim ve arkadaşları, korporal düz kasta kontraksiyon oluşmamasını yüksek enerjili fosfatların yokluğunda oksidatif

fosforilasyonunun gerçekleşmemesine bağlamışlardır (72,73). Moon ve arkadaşları ise metabolik asidoz koşullarında düz kasta kontraksiyon oluşmadığını göstermişlerdir (74). Evliyaoğlu ve arkadaşları ise iskemik priapizmde lipid peroksidasyon artışının oluştuğunu bildirmişlerdir (75). Rolle ve arkadaşları uzamış ereksiyonda fibrinoliziste artış olduğunu ve bunun sonucunda lokal koagülopati oluştuğunu belirlemişlerdir (76). Levine tekrarlayıcı priapizmde penil detümesansı kontrol eden endotelial adrenerjik sistemde adrenerjik fonksiyon bozukluğu oluştuğunu öne sürmüştür (77).

Priapizm patofizyolojisinde genetik faktörlerin etkin olabileceği de bildirilmiştir. Yaşlanan farelerde görülen, kilo kaybı ve priapizmle seyreden bir sendrom, genetik faktör etkinliğini açıklayıcı olabilir. Sendromun özelliği farelerin (C57BL/6) genomunda Priap1 olarak isimlendirilen bir bölgenin bu olaydan sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Benzer bir bölge insan genomu veritabanında PRIAPİSM1 olarak listelenmiştir. Bu genetik bölgenin fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) A ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (78,79,80). Bu hipotez klinik açıdan da desteklenmiştir (81,82,83).

Yakın zamana kadar yapılan araştırmaların sonucunda iskemik priapizm patofizyolojisi 2003 yılında yayınlanan Amerikan Üroloji Birliği (AUA) rehber kitapçığına göre; detümesans mekanizmasında bozukluk, düzensiz nörotransmitter salınımı, venöz drenajda blokaj, uzamış intrakavernöz düz kas gevşemesi ve intrinsik detümesans mekanizmasında disfonksiyon olarak özetlenmiştir (84).

Vücutta penil tūmesans ve detūmesansı düzenleyen pek çok medyatör bulunmaktadır. Düz kasın gevşemesi (tūmesans) kompleks periferik uyarı ve hücrel mekanizmalarla olur. Uyarımı sağlayan birincil stimulatörler etkilerini cGMP ya da cAMP oluşumunu tetikleyerek yaparlar. Kavernozal düz kasın gevşemesi (tūmesans) için asetilkolin, endotel ve sinir hücrelerinden nitrik oksit sentetaz (NOS) salınımını uyarır. NOS 3 ayrı formdadır. 1. Nöronal nitrik oksit sentetaz (nNOS), 2. Endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS), 3. İmmün hücreler ve makrofajlardan salınan indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS). Korpus kavernozumda her 3 tip de vardır. nNOS ereksiyonun başlamasından, eNOS ise sürdürülmesinden sorumludur. NOS uyarısıyla L-Arginin'den nitrik oksit (NO) ve L-Sitrüllin oluşur. Bu işlemin oluşması için oksijen gereksinimi vardır. NO küçük

moleküllü bir gaz olup hücre duvarında bir reseptörü yoktur ve diffüzyonla hücre içine girer. Ancak hücre içinde bir reseptörü vardır ve bu solubl guanilat siklaz (sGC)'dir. sGC ereksiyon sırasında NO ile cGMP arasında link görevi yapar. sGC aktivasyonu ile Guanozin trifosfattan (GTP) cGMP oluşumu sağlanır. Bu dönüşümde hücre zarındaki partiküler guanilat siklaz (pGC)'da rol oynar. pGC'nin doğrudan aktivasyonu beyin, kalp ve endotelden salınan natriüretik peptit'lerle sağlanır. Oluşan cGMP, spesifik proteinkinaz G ile bir kompleks oluşturur. Bu kompleks bir taraftan endoplazmik retikulumda kalsiyum sekestre ederken, diğer taraftan voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe eder. Aynı zamanda potasyum kanallarını açarak membran hiperpolarizasyonunu sağlar. Hücre içi kalsiyumunun düşmesiyle miyozin hafif zincir kinaz enziminin inhibisyonu, aktin üzerindeki miyozin köprülerini ayrıştırır ve düz kas gevşer (85).

Düz kas gevşemesinde ikinci yol, Siklik Adenosin Monofosfat (cAMP) yoludur. Adenozin, kalsitonin gen related peptid (CGRP), vazodilat intestinal polipeptid (VIP) ve prostaglandinler bu yol aracılığıyla etki göstermektedirler. cAMP, cGMP ile eş bir mekanizmayla düz kası gevşetir.

Adenozin birçok hücrede metabolik olaylara bağlı olarak artan oksijen gereksinimi sonucu salınır. Ancak vasküler dokuda adenozine yanıtın gevşeme ya da kasılma olması, hangi tip adenozin reseptörünün (AR) aktive olduğuna bağlıdır (A₁, A₂, A₃). A₂ reseptörü G_s proteiniyle birleşip adenilat siklazı (AC) aktive eder. Aktive adenilat siklaz ATP'nin cAMP'ye dönüşümünü sağlar. Adenozin, A₂ reseptörü aracılığı ile düz kası gevşetirken, A₁ reseptörü G_i ve G_o, A₃ reseptörü ise G_i ve G_q proteinleriyle birleşip fosfolipaz C'yi aktive ederek düz kası kasar (85,86).

CGRP ailesinde CGRP, amilin ve adrenomedullin bulunur. Bunlar perivasküler sinir liflerinden salınır ve potent gevşeticilerdir. CGRP kavernoöz dokuda cAMP'yi artırır. Adrenomedullin ise NO-cGMP yoluyla relaksasyon yapar (86). Eikosanoid ailesinden olan prostaglandinler, G protein coupled reseptör (GPCR) ailesine ait spesifik prostaglandin reseptörleri üzerinden etki yaparak cAMP'yi artırırlar. Düz kas üzerine etkileri tipe bağlı olarak değişir. Gevşetici etkisi net olan Prostaglandin E₁' dir. Vazodilat intestinal polipeptid (VIP) düz kas hücresinde cAMP'yi artırır ve insan penisi VIP içeren sinirlerden zengindir (85).

Penil detümesansın sağlanması ve sürdürülmesinde rol oynayan ana mediatör norepinefrindir. Penis arterleri ve trabeküler düz kaslarda alfa ve beta adrenerjik reseptörler ve lifler mevcuttur. Ancak alfa reseptör sayısı betalardan 10 kat fazladır ve kasılmadan alfa reseptörler sorumludur. Düz kasın kasılması için Norepinefrin, düz kas hücre zarındaki alfa 1 ve alfa 2 reseptörlerine bağlanır. Alfa 2 reseptör uyarımı adenilat siklaz enzimini inhibe ederek siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşumunu azaltır ve penil detümesans gerçekleşir.

Kasılmadan sorumlu ikincil periferik mediatör endotelden salınan nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANK) endotelindir. Ayrıca daha hafif etkili tromboksan A2, prostaglandin F2 alfa da kasılmaya katkı sağlar. Düz kasın kendi intrinsek miyogenik aktivitesi de kasılmadan sorumludur.

Endotelin ve prostaglandin F2 alfa reseptörlerinin uyarımı hücre zarındaki G proteinleri uyarır ve bu uyarı hücre zarındaki fosfolipaz C enzimini aktive eder. Bu aktivasyon diğil gliserol (DAG) ve proteinkinaz C(PKC) enzim aktivasyonlarını tetikler. Fosfolipaz C aktivasyonu fosfotidil inositol bifosfattan (PIP2) inositol trifosfat (IP3) oluşumunu sağlar. Artmış IP3 bir taraftan endoplazmik retikulumdan sitoplazmaya kalsiyum salınımını uyarırken diğler taraftan hücre zarındaki kalsiyum kanallarını açar ve sitoplazmada yüksek kalsiyum düzeyleri oluşur. Sitoplazmadaki yüksek düzeydeki kalsiyum, kalmoduline bağlanır ve kalmodulinin miyozin hafif zincir kinaz ile bağlanmasını sağlayan bölgelerini açığa çıkartır. Kalsiyum-Kalmodulin-Miyozin hafif zincir kinaz kompleksi aktif bir komplekstir ve miyozin hafif zincirlerini fosforilize eder. Bu durumda aktin boyunca miyozin lifleri arasında köprüler gelişerek düz kasın kasılması sağlanır (85,86).

PDE5 etkisini cGMP hidrolize ederek göstermektedir. Cinsel uyarı ile başlayan ereksiyon mekanizması sonucunda artmış cGMP düzeyi düz kas gevşemesini (vazodilatasyon) sağlayarak, penisin trabeküler boşluklarına kan akımını artırır ve böylece sertleşme gerçekleşmektedir. cGMP'nin inaktif GMP'ye dönüşümünü, yani penisin gevşemesini ise PDE5 sağlar. PDE5 inhibitörleri, PDE5'i inhibe ederek cGMP hidrolizini azaltır ve ereksiyonu sağlar (60,61,62,63,64,65,66). Kasılma modunda GTPase RhoA, Miyozin fosfatazı (MP) inaktive eden RhoKinaz'ı aktive eder. Böylece MP, miyozin hafif zincirini defosforile edemediğinden düz kas tonusu artar. Ereksiyonun sonlanmasıyla oluşan detümesansta, nitrik oksit (NO)

salınımının kesilmesi, kavernoza dokuda siklik guanozin monofosfatı (cGMP) parçalayan fosfodiesteraz enzim 5(PDE5) ve ejakülasyon sırasında artan sempatik aktivite de sorumludur.

Ürolojik acil bir patoloji olan ve tedavi edilmediğinde irreversibl ereksiyon kaybına sebep olan priapizmde tūmesans ve detūmesans üzerindeki çeşitli yollarla etkili olan Bosentan, Teofilin ve Vardenafil'in priapizm tedavisinde etkinliği araştırıldı.

Bosentan, nonselektif EndotelinA/B (ETA/B) reseptör inhibitörüdür. Endotelin-1 (ET-1), endotelin dönüştürücü enzim tarafından prepro ET-1'den sentezlenen 21 amino asitli bir peptiddir. Upregülasyonu, düz kas vazokonstriksiyonuna ve hipertrofisine ve ayrıca fibrozis ve inflamasyona katkıda bulunur (48,49). ETA ve ETB olmak üzere iki farklı guanin nükleotid bağlayıcı (G) proteine bağlanan reseptörü vardır. Bu iki reseptörün yerleşim yerleri ve endotelin peptidleri bağlama affiniteleri değişiktir (49,50,51). ETA reseptörleri esasen damar düz kas hücrelerinde bulunur ve vazokonstriksiyonu uyarır (48,50,52,53). ETB reseptörleri ise esasen endotelial hücrelerde bulunur ve NO ve PGI2 üretimini artırmak yoluyla vazodilatasyona ve antiproliferatif etkilere yol açar (49,53). Bosentan, Pulmoner Hipertansiyon (PH) tedavisinde kullanılmaktadır. Pulmoner hipertansiyon patofizyolojisinde ET-1 önemli rol oynamaktadır. PH'da ET-1 üretimi artmıştır. Bu durum damarlarda vazokonstriksiyon ve damar duvarında proliferasyona neden olmaktadır. Bosentan, endotelin reseptörlerini bloke edip vazodilatasyon ve antiproliferatif etki göstermektedir (87).

Hipoksi gibi patolojik şartlarda ET-1 düzeyi artıp, ETB reseptör upregülasyonu gerçekleşir. ET-1, ETB reseptörleri üzerinden düz kas relaksasyonu yapar (54). Penil kavernoza cisimlerdeki tübüler endotel hücrelerinde ETB reseptörü bulunduğundan, nonselektif ETA/B reseptör inhibitörü olan Bosentan kullanıp, ETB reseptörlerini bloke ederek kontraksiyonların arttırılması hedeflendi. Bosentan uygulanan deneysel iskemik priapizm modelimizde, korpus kavernoza'daki kontraksiyon frekansı 10µM, 100µM, 1000µM düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olarak saptandı ve 100µM, 1000µM düzeylerinde kontraksiyon amplitüdü istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olarak saptandı. İlaç etkisinin geri dönüşümlü olup olmadığının anlaşılması için , 5 dakika ara ile 3

defa taze Krebs-Henseleit solüsyonu ile yıkanarak kullanılan ilacın dokudan uzaklaştırılması sağlandı. 20 dakika boyunca kontraksiyonlar izlendi ve ilaç etkisinin geri dönüşümlü olduğu gözlemlendi.

Adenozin reseptör antagonisti olan Teofilinin aynı zamanda PDE inhibisyonu, katekolamin salınımının stimülasyonu, mediyatör inhibisyonu (Prostaglandinler, TNF-alfa), intraselüler kalsiyum salınımının inhibisyonu, histon deasetilaz aktivitesinin arttırılması (kortikosteroidlerin etkinliğini arttırıcı etki) gibi mekanizmalar yoluyla etki ettiği düşünülmektedir (57). İskemik priapizmde hipoksik kavernoza dokuda uzamış penil ereksiyon devamlılığını sağlayan lokal adenozin düzeyinde artış olduğu tesbit edilmiştir (88). Ratlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda intrakavernoza adenozin enjeksiyonunun peniste tūmesansa neden olduğu gözlenmiştir (89-95). Adenozine bağı tūmesans oluşturulan bu çalışmada adenozin reseptör antagonisti olan teofilin, adenozine bağı penil tūmesansı inhibe etmiştir (96). Teofilin tedavisinin, adenozin bağımlı kavernoza düz kastaki gevşemeyi dozdan bağımsız olarak inhibe ettiği gözlenmiştir (97).

Çalışmamızda teofilinin adenozin reseptör antagonizması özelliğinden faydalanıp, kavernoza cAMP düzeyini azaltarak detūmesansın sağlanması hedeflendi. Teofilinin deneysel iskemik priapizm oluşturulan rat korpus kavernozumundaki kontraksiyon frekans ve amplitüdü, 10µmol, 100µmol ve 1000µmol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olarak azalttığı sonucuna ulaşıldı. İlaç etkisinin geri dönüşümlü olup olmadığının anlaşılması için , 5 dakika ara ile 3 defa taze Krebs-Henseleit solüsyonu ile yıkanarak, kullanılan ilacın dokudan uzaklaştırılması sağlandı. 20 dakika boyunca kontraksiyonlar izlendi ve ilaç etkisinin geri dönüşümlü olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda ise penil tūmesans vakum yöntemi ile oluşturuldu. Kavernoza dokuda bulunan adenozin yoğunluğunda herhangi bir değişiklik yapılmadı. Bu durum teofilinin kavernoza dokuda adenozin reseptörü inhibisyonu aracılığıyla oluşturabileceği detūmesansla kıyaslanacak olursa, tūmesansa neden olan non selektif PDE inhibisyonunun daha etkin olduğunu düşündürmektedir.

Orak hücre anemili sıçanlarda, adenozin deaminaz (ADA) enzim bozukluğuna bağı olarak adenozin seviyesi artmaktadır. Yükselen adenozin seviyesine bağı olarak A₂B reseptör aktivitesinde ve priapik aktivitede artış

gözlenmiştir (97). Jiaming Wen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, polyethylene glycol-modified adenosin deaminaz (PEG-ADA) tedavisi uygulanan orak hücre anemili ratlarda adenosin seviyesinin azalmasına bağlı olarak priapizm atakları engellenmiştir (98). Bu çalışma doğrultusunda adenosin mekanizmasında etkili ya da teofilinden daha selektif adenosin reseptör antagonistinin denenmesi ile priapizm tedavisinde olumlu sonuçlar elde edilebilir.

Vardenafil, PDE5 inhibitörüdür ve cGMP hidrolizini azaltır, erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılmaktadır (60-66). Bialecki ve Bridges'in 2002 yılında yaptıkları çalışmada 50 mg sildenafilin orak hücre anemili hastalarda oluşan tekrarlayan priapizmi önlediği gösterilmiştir (99). Burnett ve arkadaşları günlük 25 veya 50 mg sildenafil veya haftada 3 defa 5 mg tadalafil tedavisi ile 3-11 ay takip sonucunda, orak hücre anemili hastalarda priapizm nüksünde belirgin azalma görüldüğünü rapor etmişlerdir (100). Tekrarlayan priapizm patofizyolojisinde endotelial nitrik oksit biyoaktivitesinin azalması nedeniyle PDE5'in azaldığı öne sürülmektedir. Bu nedenle, cGMP düzeyi düşmeyip artarak erektil dokuda aşırı vazorelaksasyona neden olmaktadır. Priapizmde PDE5 inhibitörünün uzun süreli devamlı kullanımı PDE5'in normal üretimi ve aktivasyonuna ve böylece enzimin cGMP'yi etkili bir şekilde düşürmesine neden olmaktadır (80). Tekrarlayan priapizm tedavisinde kronik PDE5 inhibitörü kullanımına bağlı olumlu sonuçlar alınmıştır (100,101).

Çalışmamızda deneysel iskemik priapizm modelimizde 10µM, 100µM ve 1000µM olmak üzere artan dozlarda, PDE5 inhibitörü olan vardenafil tedavi amaçlı kullanıldı. Vardenafil deneysel iskemik priapizm oluşturulan rat korpus kavernozumundaki kontraksiyon frekans ve amplitüdü istatistiksel olarak anlamlı şekilde değiştirmedi. Bu durum priapizmde PDE5 inhibitörlerinin sadece kronik kullanımı sonucunda tedaviden olumlu yanıt alınabildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak; penil hemodinamideki uyumsuzluk sonucu oluşan ve tedavi edilmediğinde irreversibl ereksiyon kaybına sebep olan priapizm, ürolojik acil bir hastalıktır. Çalışmamızda priapizm patofizyolojisindeki ikincil yollardan faydalanıp yeni tedavi seçeneklerinin bulunması hedeflendi. Bu amaçla endotelin reseptör blokeri olan Bosentan, adenosin reseptör blokeri olan Teofilin ve PDE5 enzim inhibitörü olan Vardenafil kullanıldı. Deneysel iskemik priapizm oluşturulan

rat korpus kavernozumundaki kontraksiyon frekans ve amplitüdünde uygulanan ilaçlara bağlı değişimler kaydedildi. Çalışma sonucunda, Bosentan ile deneysel priapizm modelimizde, kontraksiyon frekans ve amplitüdünde artış ile alınan olumlu sonuçlar, yeni çalışmalar doğrultusunda Bosentan'ın insanlarda da priapizm tedavisinde kullanılabilmesi yönünde umut vericidir. Teofilin adenosin reseptör antagonisti özelliğinden faydalanarak priapizmin tedavi edilmesi hedeflendi, fakat non-spesifik PDE inhibitörü özelliğinin daha potent olduğu sonucuna varılan Teofilin detümesansı sağlamak yerine tümesansa katkıda bulundu. Adenosin mekanizmasında etkili ya da Teofilinden daha selektif adenosin reseptör antagonistinin denenmesi ile priapizm tedavisinde olumlu sonuçlar elde edilebilir. Vardenafilin tek seferlik kullanımında anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Sadece kronik kullanım sonrasında tedavide faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

5. KAYNAKLAR

1. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Leuret T, Levine L, Mulhall J, Perovic S, Ralph D, Stackl W. Priapism. *J Sex Med* 2004; 1: 116-120.
2. Broderick GA, Harkaway R. Pharmacologic erection: time-dependent changes in the corporal environment. *Int J Impot Res* 1994; 6: 9-16.
3. Muneer A, Celtek S, Doğan A, Kell PD, Ralph DJ, Minhas S. Investigation of cavernosal smooth muscle dysfunction in low flow priapism using an in vitro model. *Int J Import Res* 2005; 17: 10-18.
4. Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol* 1986; 135: 142-147.
5. Acar O: Anatolia: The land of the father god. In: Kendir-ci M, Kadioğlu A, Miroğlu C, editors. The history of male-female sexuality and fertility in Asia minor (today's Turkey). Istanbul: Turkish Society of Andrology, 2003; 89-125.
6. Can Ş. Klasik Yunan Mitolojisi. 1. baskı. İstanbul, Remzi Kitabevi, 1970.
7. Papadopoulos I, Kelami A. Priapus and priapism: from mythology to medicine. *Urology* 1988; 32: 385.
8. Cherian J, Rao AR, Thwaini A, Kapasi F, Shergill IS, Saman R. Medical and surgical management of priapism. *Postgrad Med J* 2006; 82: 89-94.
9. Hinman F. Priapism: report of cases in a clinical study of the literature with reference to its pathogenesis and surgical treatments. *Ann Surg* 1914; 1: 689-692.
10. Bochinski Dj, Deng DY, Lue TF. The treatment of priapism—when and how?. *Int J Impot Res* 2003; 15 suppl 86-90.
11. Hinman F. Priapism: report of cases in a clinical study of literature with reference to its pathogenesis and surgical treatments. *Ann Surg*. 1914; 60: 689.
12. Hinman Jr. Priapism: reasons for failure of therapy. *J Urol* 1960; 83: 420.
13. Mundy AR HJC. Muscles and fasciae of the perineum: true pelvis, pelvic floor and perineum. *Gray's Anatomy (Standring, S. Ed.)* 39th ed. Philadelphia, 2005; 1365-1371.
14. Bookstein JJ, Lang EV. Penile magnification Phamaco-arteriography: Details of intrapenile arterial anatomy. *AJR* 1985; 148: 883-884.
15. Clinical Manual of Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men. 2003.
16. From Devine CJ Jr, Angermeier KW: Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update Series 1994.

17. Tom F.Lue. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. *Campbell's Urology* (Patrick C.walsh, ed.). 2002; 8th ed. Vol.2, 1589-1618.
18. Burnet A, Tillman SL, Chang TS, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, Synder SH, Walsh PC. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol* 1993; 150: 73-76.
19. Ralph DJ. Normal erectile function. *Clin Cornerstone* 2005; 7: 13-18.
20. Wagner G, Gerstenberg T, Levin R. Electrical activity of corpus cavernosum during flaccidity and erection of the human penis: a new diagnostic method? *J Urol* 1989; 3: 723-725.
21. Bosch RJ, Benard F, Aboseif SR, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA. Penile detumescence: characterization of three phases. *J Urol* 1991;146: 867-871.
22. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebret T, Levi-ne L, Mulhall J, Perovic S, Ralph D, Stackl W: Pria-pism, Peyronie's disease, penile reconstructive surgery. In Lue TF, Basson R, Rosen R, Giliano F, Khoury S, Montorsi F, editors. *Sexual Medicine, Sexual dysfuncti-ons in men and women*, Health publications, Paris, 2004; 383-409.
23. Van der HC, Stuebinger H, Seif C, Melchior D, Martinez-Portillo FJ, Juanemann KP. Priapism – etiology, pathophysiology and management. *Int Braz J Urol* 2003; 29: 391-400.
24. Dodds PR, Batter SJ, Serels SR. Priapism following ingestion of tamsulosin. *J Urol* 2003; 169: 2302.
25. Avisrrior MU, Fernandez IA, Sanchez AS, Garcia-Pando AC, Arias LM, del Pozo JG. Doxazosin and priapism. *J Urol* 2000; 163: 238.
26. Vaidyanathan S, Soni BM, Singh G, Sett P, Krishnan KR. Prolonged penile erection association with terazosin in a cervical spinal cord injury patient. *Spinal Cord* 1998; 36: 805.
27. Banos JE, Bosch F. Prazosin-induced priapism. *Br J Urol* 1989; 64: 205-206.
28. Sur RL, kane CJ. Sildenafil citrate-associated priapism. *Urology* 2000; 55: 950.
29. Shergill IS, Pranesh N, Haid R, Arya M, Anjum I, Testosterone induced priapism in Kallmann's syndrome. *J Urol* 2003; 169: 1089.
30. Berger R, Billups K, Brock G, Broderick GA, Dhabu-wala CB, Goldstein I, et al: Report of the AFUD Tho-ught Leader Panel for evaluation and treatment of pria-pism. *Int J Impot Res*, 2001; (suppl 5): 39-43.

31. Ul-Hassan M, et al: Expression of TGF-beta 1 m-RNA and ultrastructural alterations in pharmacologically induced prolonged penile erection in a canine model. *J Urol* 1998; 160: 2263-6.
32. Sanli O, Armagan A, Kandirali E, Ozerman B, Ahme-dov I, Solakoglu S, Nurten A, Tunc M, Uysal V, Kadi-oglu A: TGF- β 1 neutralizing antibodies decrease the fibrotic effects of ischemic priapism. *Int J Impot Res* 2004; 16: 492-97.
33. Spycher MA, Hauri D: The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol* 1986; 135: 142-7.
34. Hatzichristou D, Salpigidis G, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Tzortzis V, Bekos A, Saripoulos D: Management strategy for arterial priapism: Therapeutic dilemmas. *J Urol* 2002; 168: 2074-7.
35. McMahon CG: High flow priapism due to an arterial-lacunar fistula complicating initial veno-occlusive priapism. *Int J Impot Res* 2002; 14: 195-6.
36. Witt MA, Goldstein I, Saenz deTejada I, Greenfield A, Krane R: Traumatic laceration of intrakavernozal arteries: The pathophysiology of nonischemic, high flow, arterial priapism. *J Urol* 1990; 143: 129-32.
37. Rogers ZR: Priapism in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 917-28.
38. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, et al: American Urological Association Guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003; 170: 1318-24.
39. AUA; 2003, Rees RW ve ark. 2002.
40. Winter CC. Priapism treated by modification of creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. *J Urol* 1979; 121: 743-744.
41. Winter CC. Priapism cured by creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. *J Urol* 1978; 119: 227-228.
42. Winter CC. Priapism treated by modification of creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1978; 70: 88-89.
43. Winter CC. Priapism cured by creation of fistulas between glans penis and corpora cavernosa. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1977; 69: 31-32.
44. Winter CC. Cure of idiopathic priapism: new procedure for creating fistula between glans penis and corpora cavernosa. *Urology* 1976; 8: 389-391.
45. Grayhack JT, McCullough W, O'conor Vj, Jr, Trippel O. Venous bypass to control priapism. *Invest Urol* 1964; 1: 509-513.
46. Qackels R. Treatment of a case of priapism by cavernospongious anastomosis. *Acta Urol Belg* 1964; 32: 5-13.

47. Rees RW, Kalsi J, Minhas S, Peters J, Kell P, Ralph DJ. The management of low-flow priapism with the immediate insertion of a penile prosthesis. *BJU Int* 2002; 90: 893-897.
48. Raja SG, Dreyfus GD. Current status of bosentan for treatment of pulmonary hypertension. *Ann Card Anaesth.* 2008 Jan-Jun;11(1): 6-14.
49. Gabbay E, Fraser J, McNeil K. Review of bosentan in the management of pulmonary arterial hypertension. *sc Health Risk Manag.* 2007;3(6): 887-900.
50. Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *J Mol Cell Cardiol.* 2008 January; 44(1): 14-30.
51. Masaki T. The discovery of endothelins. *Cardiovasc Res.* 1998 Sep;39(3): 530-3.
52. Jeffery TK, Morrell NW. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002 Nov-Dec; 45(3): 173-202.
53. Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet.* 1999 Jan 9; 353(9147): 133-8.
54. Yuan J, Desouza R, Westney OL, Wang R. Insights of priapism mechanism and rationale treatment for recurrent priapism. *Asian J Androl.* 2008 Jan; 10(1): 88-101.
55. Umut S, Yıldırım N. Kronik Obstrüktif Akciger Hastalığı. Turgut Yayıncılık, İstanbul, 2005.
56. Patole S, Lee J, Buettner P, Whitehall J. Improved oxygenation following adenosine infusion in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biol Neonate.* 1998 Nov;74(5):345-50.
57. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciger Hastalığı. Toraks Kitapları Sayı 6. Türk Toraks Derneği Yayınları , 2008.
58. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, et al. A long term evaluation of once daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur respir J* 2002; 217-224.
59. Persson CGA. Xanthines as airway anti inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 81: 615-617.
60. Saenz de Tejada I, Angula J, Cuevas P, et al. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the PDE5 inhibitor vardenafil. *Int J Impot Res* 2001;13: 282-90.
61. Montorsi F, Salonia A, Briganti A, et al. Vardenafil for the treatment of erectile dysfunction: a critical review of the literature based on personal clinical experience. *Eur Urol* 2005;47: 612-21.

62. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, et al. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology* 2003; 61(4 Suppl 1): 8-14.
63. Corbin JD, Beasley A, Blount MA, et al. Vardenafil: structural basis for higher potency over sildenafil in inhibiting cGMP-specific phosphodiesterase-5 (PDE5). *Neurochem Int* 2004; 45: 859-63.
64. Giuliano F, Rubio-Aurioles E, Kennelly M, et al. Efficacy and safety of vardenafil in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. *Neurology* 2006; 66: 210-6.
65. Choi S, O'Connell L, Min K, et al. Efficacy of vardenafil and sildenafil in facilitating penile erection in an animal model. *J Androl* 2002; 23: 332-7.
66. Ormrod D, Easthope SE, Figgitt DP. Vardenafil. *Drugs Aging* 2002; 19: 217-27.
67. Gbekor E, Bethell S, Fawsett L, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor profiles against all human phosphodiesterase families: implications for use as pharmacological tools. *Eur Urol* 2002; 1(suppl 1): A244.
68. Sachse R, Rohde G. Safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple dose treatment with the new PDE5-inhibitor BAY 38-9456. *Eur Urol* 2000; 37(suppl2): A321.
69. Xueling Bai, Li Yu, Qian Liu, Jie Zhang, Anan Li, Dao Han, Qingming Luo, and Hui Gong. A high-resolution anatomical rat atlas. *J Anat.* 2006; 209(5): 707–708.
70. Burt FB, Schirmer HK, Scott WW. A new concept in the management of priapism. 1960; 83:60.
71. Broderick GA, Gordon D, Hypolite J, Levin RM. Anoxia and corporal smooth muscle dysfunction: a model for ischemic priapism. *J Urol* 1994; 151: 259-262.
72. Kim NN, Kim JJ, Hypolite J, et al. Altered Contractility of Rabbit Penile Corpus Cavernosum Smooth Muscle by Hypoxia. *J Urol* 1996; 155: 772-778.
73. Kim JJ, Moon DG, Koh SK: The role of nitric oxide in vivo feline erection under hypoxia. *Int J Impot Res.* 1998 Sep;10(3):145-50; discussion 151.
74. Moon DG, Lee DS, Kim JJ. Altered contractile response of penis under hypoxia with metabolic acidosis. *Int J Impot Res* 1999; 11: 265-271.
75. Evliyaoglu Y, Kayrin L, Kaya B. Effect of allopurinol on lipid peroxidation induced in corporal tissue by veno-occlusive priapism in a rat model. *Br J Urol* 1997; 80: 476-479.

76. Rolle L, Bazzan M, Bellina M, Fontana D. Coagulation and fibrinolytic activity of blood from the corpus cavernosum. *Arch Ital Urol Nefrol Androl.* 1991; 63: 471-473.
77. Levine FJ, Saenz de Tageda, Payton TR et al. Recurrent prolonged erections and priapism as a sequela of priapism: pathophysiology and management. *J Urol* 1991; 145-764.
78. Adams DD, Lucas WO, Williams BG, Berkeley BB, Turner KW, Schofield JC. A mouse genetic locus with death clock features. *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 173-189.
79. Adams DD, Adams JD, Lucas WO, Springford JS, Berkeley BB. A monogenic senility syndrome segregating with longevity in mice. *Mech Ageing Dev* 1993; 67: 269-287.
80. Champion HC, Bivalacqua TJ, Takimoto E, Kass DA, Burnett AL. Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 1661-1666.
81. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: science and therapeutic implications from erectile dysfunction to priapism. 2006; 3:578-582.
82. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology* 2006; 67: 1043-1048.
83. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Feasibility of the Use of Phosphodiesterase Type 5 inhibitors in a Pharmacologic Prevention Program for Recurrent Priapism. *J Sex Med* 2006; 3: 1077-1084.
84. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003; 170: 1318-1325.
85. Tejada IS et al. Pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2: 2639.
86. Lin CS. Cyclic nucleotide signaling in cavernous smooth muscle. *J Sex Med* 2005; 2: 748-761.
87. Hall SM, Davie N, Klein N, Haworth SG. Endothelin receptor expression in IPAH: effect of bosentan and epoprostenol treatment. *Eur Respir J.* 2011 Mar 15.
88. Nolan VG, Wyszynski DF, Farrer LA, and Steinberg MH. Hemolysis-associated priapism in sickle cell disease. *Blood.* 2005; 106: 3264–3267.
89. Lin CS, Lin G, and Lue TF. Cyclic nucleotide signaling in cavernous smooth muscle. *J. Sex Med.* 2005; 2: 478–491.
90. Yonezawa A, Sakurada S, Furukawa K, and Kimura Y. Adenosine and adenosine triphosphate [In Japanese.]. *Nippon Rinsho.* 2002; 60(Suppl. 6): 52–56.

91. Noto T, Inoue H, Mochida H, and Kikkawa K. Role of adenosine and P2 receptors in the penile tumescence in anesthetized dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 425: 51–55.
92. Filippi S, et al. Functional adenosine receptors in human corpora cavernosa. *Int. J. Androl.* 2000; 23: 210–217.
93. Shalev M, Staerman F, Allain H, Lobel B, and Saiag B. Stimulation of P2y purinoceptors induces, via nitric oxide production, endotheliumdependent relaxation of human isolated corpus cavernosum. *J. Urol.* 1999; 161: 955–959.
94. Sharifzadeh M, Zarrindast MR, and Samini M. Effects of adenosine analogues on apomorphine-induced penile erection in rats. *Gen. Pharmacol.* 1995; 26: 1785–1790.
95. Kilic S, Salih M, Anafarta K, Baltaci S, and Kosar A. Adenosine: a new agent in the diagnosis of impotence. *Int. J. Impot. Res.* 1994; 6: 191–198.
96. Chiang PH, et al. Adenosine modulation of neurotransmission in penile erection. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 38: 357–362.
97. Tiejuan Mi, Shahrzad Abbasi, Hong Zhang, Karen Uray, Janci L. Chunn, Ling Wei Xia, Jose G. Molina, Norman W. Weisbrodt, Rodney E. Kellems, Michael R. Blackburn, and Yang Xia. Excess adenosine in murine penile erectile tissues contributes to priapism via A2B adenosine receptor signaling. *J Clin Invest.* 2008Apr; 118(4): 1491-501.
98. Jiaming Wen, Xianzhen Jiang, Yingbo Dai, Yujin Zhang, Yuxin Tang, Hong Sun, Tiejuan Mi, Rodney E. Kellems, Michael R.Blackburn, and Yang Xia. Adenosine Deaminase Enzyme Therapy Prevents and Reverses the Heightened Cavernosal Relaxation in Priapism. *J Sex Med* 2010; 7(9): 3011–3022.
99. Bialecki ES, Bridges KR. Sildenafil relieves priapism in patients with sickle cell disease. *Am J Med* 2002;113: 252.
100. Burnett AL, Bivalacqua TF, Champion HC, Musicki B. Longterm phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology* 2006; 67: 1043–8.
101. Lin G, Xin ZC, Lue TF, Lin CS. Up and down-regulation of phosphodiesterase–5 as related to tachyphylaxis and priapism. *J Urol* 2003; 170: S15–9.

6. ÖZGEÇMİŞ

17.03.1980 tarihinde Diyarbakır'da doğdum. İlköğrenimimi 5 Nisan İlköğretim Okulu'nda, orta öğrenimimi Gazi Ortaokulu'nda, lise öğrenimimi Ziya Gökalp Süper Lisesi'nde tamamladım (Yabancı Dil Ağırlıklı). 1999 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde Eğitime başladım. 2005 yılında tıp doktoru olarak mezun oldum. 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.